Aus der Kinderklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Das Silver-Russell-Syndrom
Ein Überblick über die Literatur und 14 weitere Fälle

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Ruth Schwarzmaier
aus Maienfels

1979

Aus der Kinderklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Das Silver-Russell-Syndrom
Ein Überblick über die Literatur und 14 weitere Fälle

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Ruth Schwarzmaier
aus Maienfels

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Prof. Dr. J. R. Bierich

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1. Einleitung	1
1.2. Fragestellung	5
1.3. Methodik	5
Hauptteil	8
2.1. Kasuistik	8
2.2. Weltliteratur	74
3.1. Diskussion	81
3.1.1. IUGR	81
3.1.2. Minderwuchs	85
3.1.3. Asymmetrie	88
3.1.4. Craniofaciale Disproportion mit typischer Facies	89
3.1.5. Wachstumsmuster und Entwicklung	90
- Körperwachstum	90
- Skelettentwicklung	95
- Zahnentwicklung	98
- statische Entwicklung	98
- geistige Entwicklung	98
- sexuelle Entwicklung	99
3.1.6. weitere Merkmale	100
3.1.7. seltene kombinierte Anomalien	101
3.1.8. metabolische und endokrine Stoffwechselverhältnisse	102
3.2. Definition	104
3.3. Einheitlichkeit des Syndroms	106
3.4. Ätiologie	108
3.5. Therapie	115
3.6. Prognose	116
3.7. Häufigkeit	116
4. Zusammenfassung	117
5. Literatur	120

1.1. Einleitung

1953 beschrieben H.K. Silver, W. Kiyasu, J. George und W.C. Deamer (67) zwei Kinder, einen Jungen und ein Mädchen, mit Minderwuchs, angeborener Asymmetrie und erhöhten Uringonadotropinen.

Obwohl die Kinder zum Termin geboren wurden, betrug das Geburtsgewicht nur 1818 g und 1730 g. Die Geburtslänge des einen Kindes war mit 45,7 cm viel zu gering, die des anderen Kindes war nicht bekannt. In der weiteren Entwicklung blieben beide deutlich minderwüchsig.

Hervorstechendes Symptom war eine Asymmetrie der gesamten Körperhälfte einschließlich Schädel, Thorax, Abdomen und Extremitäten, die Silver et al. als Hemihypertrophie beschrieben. Die Uringonadotropine waren erhöht, das äußere Genitale war normal. Beide Kinder wiesen Café au lait-Flecken auf. Skelettentwicklung und statische Entwicklung verliefen altersentsprechend.

Im ersten Fall fiel eine Disproportion zwischen Hirn- und Gesichtsschädel auf, mit einem für das Gesicht zu großen Hirnschädel. Im zweiten Fall wurde erwähnt, daß die Intelligenz des Kindes normal war.

Die Mutter des einen Kindes hatte während der Schwangerschaft eine Gallenblasenerkrankung mit Schmerzen und Erbrechen, die Mutter des anderen Kindes im 7. Monat einen Autounfall, nach dem keine weitere Gewichtszunahme mehr erfolgte.

Silver et al. betonten die Halbseitenasymmetrie im Zusammenhang mit den erhöhten Uringonadotropinen und stellten sich die Frage, ob es sich um eine Variante der Ovarialagenesie handelte oder ob ein Zusammenhang mit einer Nebennierenstörung im Sinne eines Adrenogenitalen Syndroms bestünde.

A. Russell (63) beschrieb 1954 fünf Kinder mit intrauterinem Zwergwuchs und craniofacialer Dysostose, die ein einheitliches Bild zeigten und faßte sie zu einem Syndrom zusammen:

Die Kinder zeigten schon bei der Geburt einen Zwergwuchs: sie wurden, obwohl ausgetragen und in zwei Fällen sogar übertragen, mit einem Geburtsgewicht zwischen 1360 g und 1810 g und mit zu geringer Körperlänge geboren.

Das zweite Hauptsymptom Russells war eine craniofaciale Dysostose: das Gesicht erscheint durch eine breite, vorgewölbte Stirn und ein kleines zurückliegendes Kinn dreieckig. Der im Verhältnis zu dem kleinen Gesicht und dem schmächtigen Körper zu groß wirkende Schädel erweckt den Eindruck eines Hydrocephalus. Da aber der Kopfumfang in Bezug auf das Alter nicht zu groß war, sprach Russell von einem Pseudohydrocephalus. Der Fontanellenschluß erfolgte verspätet.

Der Mund zeigte die Form eines umgekehrten V dadurch, daß die äußeren Anteile der Oberlippe die äußeren Anteile der Unterlippe überdeckten. Außerdem fand Russell bei allen fünf Kindern kurze Arme und eine Klinodaktylie des 5. Strahls. Die Intelligenz der Kinder war normal, das Knochenalter retardiert. Bei zwei Kindern stellte Russell eine Asymmetrie fest. Die Kinder waren grazil und hatten eine geringe Muskulatur, weshalb Russell eine Hypoplasie aller drei embryonaler Gewebe vermutete.

Die Schwangerschaft war in drei Fällen durch drohenden Abort im I. Trimester gestört. Die Plazenten der Kinder aus diesen Schwangerschaften und eine weitere waren klein. Die klinische Durchuntersuchung konnte keine zugrunde liegende System- oder Stoffwechselerkrankung aufdecken. Stickstoff- und Fettbilanzen waren in den untersuchten Fällen normal, ebenso die Aminosäurenausscheidung. Weiterhin fand sich kein Anhalt für eine Unterfunktion der Thyreoidea. Außer einem pathologischen Insulintest ergab sich für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kein Hinweis.

Ein EEG war in zwei untersuchten Fällen normal.

Silver und Gruskay (68) berichteten 1957 über einen weiteren Fall, den sie den von Silver et al. 1953 beschriebenen Fällen angliederten und zum selben Syndrom zählten.

Es handelt sich hier um ein Kind mit angeborener Hemihypertrophie der linken Gesäßhälfte und der linken unteren Extremität. Die Uringonadotropine waren erhöht.

Wie die erstbeschriebenen Fälle wies es Café au lait-Flecken auf. An Besonderheiten erwähnte Silver einen kurzen Finger V beiderseits.

Im übrigen wies dieses Kind keine Gemeinsamkeiten mit den 1953 beschriebenen Kindern auf: es wurde mit einem Geburtsgewicht von 3200 g zum Termin geboren und entwickelte sich hinsichtlich seiner Körperlänge normal. Die Schwangerschaft war komplikationslos verlaufen.

Silver wies auf die Ähnlichkeit seiner 1953 beschriebenen Fälle mit den Fällen von Russell hin, die eine Asymmetrie aufwiesen.

Zwei von Silver 1959 (69) beschriebene Fälle entsprachen im Wesentlichen den 1953 beschriebenen: beide Kinder hatten ein niederes Geburtsgewicht und kleine Geburtslänge, obwohl sie zum Termin geboren wurden bzw. übertragen waren. In der weiteren Entwicklung zeigte sich ein bleibender Minderwuchs. In einem Fall bestand eine Asymmetrie der Wirbelsäule, im anderen Fall der Beine. Die Uringonadotropine waren erhöht in einem Fall, im anderen waren sie nicht bestimmt worden. Die Genitalien waren normal. Beide Kinder waren zart, wiesen Café au lait-Flecken auf, eine Klinodaktylie V und ein retardiertes Knochenalter. Bei einem Kind war die Intelligenz vermindert. Ein Kind hatte einen großen Kopf, ein dreieckiges Gesicht und herabgezogene Mundwinkel.

Die Schwangerschaft der Mutter des ersten Kindes war durch eine Operation (Entfernung eines Ovarialtumors)

kompliziert, die der Mutter des zweiten Kindes durch eine mittelschwere asiatische Grippe.

Silver sprach nicht mehr von Hemihypertrophie wie in den 1953 und 1957 veröffentlichten Arbeiten, sondern von Asymmetrie, da sehr schwer festzustellen ist, ob es sich nun um Hyper- oder um Hypotrophie handelt.

1964 veröffentlichte Silver (70) in einer zusammenfassenden Arbeit 29 Fälle, darunter 21 eigene Beobachtungen, die früher schon veröffentlichten eingeschlossen, 8 aus der Literatur bekannte Fälle, darunter zwei von Russell. Silver stellte in 93 % der Fälle einen Minderwuchs fest. Asymmetrie in 78 % und in 34 % Abweichungen in der sexuellen Entwicklung. Dies schließt ein:

a) erhöhte Uringonadotropine zu einer Zeit, zu der noch keine sekundären Geschlechtsmerkmale vorhanden sind und zu einer Zeit, zu der noch keine nachweisbare Sekretion von FSH erwartet wird;

b) vorzeitige sexuelle Entwicklung;

c) vorzeitige sexuelle Reifung im Verhältnis zu anderen physiologischen Reifeprozessen;

d) Östrogenisation der Zellen des Urogenitaltrakts zu einer Zeit, zu der dies noch nicht erwartet wird.

Silver definiert das Syndrom als
kongenitale Asymmetrie;
Minderwuchs;
Abweichungen der sexuellen Entwicklung.

Als weitere Symptome nannte er:
niederes Geburtsgewicht trotz termingerechter Geburt;
Café au lait-Flecken;
Brachy- und Klinodaktylie V;
Haifischmund (umgekehrtes V);
dreieckiges Gesicht;
Syndaktylie der Zehen.

Silver bemerkte, daß das vollständige Syndrom relativ selten ist, partielle Formen aber häufig vorkommen.

Mehrere Autoren (3,4,10,12,21,22,37,38,58,65,73) sind der Meinung, daß es sich bei dem Syndrom von Silver und dem Syndrom von Russell um identische Syndrome handelt. Black (4) prägte den Begriff "Silver-Russell-Syndrom". Andere Autoren (75,27,43,56,48,72,30,28,42,60 und 78) behalten die Trennung in zwei Syndrome bei.

Insgesamt sind uns 84 Fälle aus der Literatur bekannt.

1.2. Fragestellung

- In der vorliegenden Arbeit soll an Hand eines Überblicks über die bisher veröffentlichten Fälle einschließlich unserer eigenen Beobachtungen das Syndrom definiert werden.
- Weiterhin soll untersucht werden, wie die körperliche Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang und Knochenalter), die geistige Entwicklung und die sexuelle Entwicklung dieser Kinder verläuft, und ob dabei ein bestimmtes Wachstumsmuster eingehalten wird.
- Auf Grund der Definition wollen wir prüfen, ob es sich bei den Syndromen von Silver und von Russell um die gleiche Störung handelt.

1.3. Methodik

Die uns aus der Weltliteratur bekannten Fälle, die als Silver-Syndrom, als Russell-Syndrom oder als Silver-Russell-Syndrom beschrieben wurden, werden zusammengestellt. Diejenigen als primordiale Zwerge beschriebenen Fälle, die offensichtlich zum Syndrom gehören, werden hier eingereiht.

Die wichtigsten Daten werden tabellarisch aufgeführt.

Wir beschreiben 14 eigene Fälle und gliedern sie der Weltliteratur an.

Bei der Untersuchung unserer Fälle gingen wir folgendermaßen vor:

1. Die Familienanamnese wurde aufgenommen, ebenso die Schwangerschafts- und die Geburtsanamnese. Kinder mit einer Schwangerschaftsdauer von 38 - 42 Wochen gelten als ausgetragen, von weniger als 38 Wochen als Frühgeburten und von mehr als 42 Wochen als übertragen. Die Geburtsdaten wurden nach dem Somatogramm von Nickl und Riegel beurteilt.

2. Die Kinder wurden klinisch untersucht und ihre Entwicklung so weit wie möglich verfolgt.

a) Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang wurden gemessen und mit dem Somatogramm von Harnack verglichen (35) und in einem Entwicklungsdiagramm aufgezeigt.

b) Da zur Bestimmung des Ernährungszustandes von Kindern die Bestimmung des Körpergewichts nicht ausreichend ist, weil gerade im Kindesalter Gewichtszunahme nicht gleichbedeutend mit Fettgewebsvermehrung ist, wurde die Hautfettfaltendicke über dem M. triceps, subskapular und über der Darmbeinschaufel mit dem Holtain Skinfold Caliper nach Tanner (77) gemessen und die Fettfaltensumme mit dem Hautfettfaltennomogramm nach Maaser (45) verglichen.

c) Das Knochenalter wurde an Hand des Röntgenbilds der linken Hand nach Greulich und Pyle (31) bestimmt.

d) Die Intelligenz der Kinder wurde von Psychologen beurteilt oder von uns dem Eindruck nach geschätzt.

3. Zum Ausschluß einer Chromosomenaberration wurde am Institut für Humangenetik in Tübingen eine Chromosomenanalyse aus Leukozytenpräparaten der Mundschleimhaut durchgeführt.

4. Zur Prüfung der Funktion der Hypophyse und der abhängigen endokrinen Organe wurden bei einigen Kindern folgende Untersuchungen vorgenommen und in unserem Labor ausgewertet.

a) TSH- und Schilddrüsenaktivität:
   - Cholesterin im Serum;
   - Eiweißgebundenes Jod im Serum (PBJ);
   - T_3 über die Bindungskapazität von radioaktivem T_3;
   - Radiojodspeicherung: 24 h nach oraler Jodgabe Aufzeichnung im Szintigramm oder Bestimmung der Plasmaaktivität.

b) Gonadotropine
   im 24 h-Urin nach der Methode nach Nieswender.

c) ACTH- und Nebennierenaktivität:
   - 17-Ketosteroide und 17-OH-Corticosteroide im Urin;
   - ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung vor und nach ACTH-Gabe. (n = 2,5 bis 3-facher Anstieg).
   - Metopirontest: Bestimmung der corticotropen Reserve, indirekter Nachweis dafür, ob der Hypophysenvorderlappen in der Lage ist, reaktiv ACTH abzugeben. Metopiron hemmt die Synthese des Cortisols auf der Stufe des 11-Desoxycortisols.
     Gemessen werden das 11-Desoxycortisol und die 17-OH-Corticosteroide. (Normal = Anstieg des 11-Desoxycortisols, Abfall der 17-OH-Corticosteroide).

d) Wachstumshormon:
   - Bestimmung des WH-Plasmaspiegels radioimmunologisch
   - Reaktiver Anstieg des Wachstumshormons nach Insulin Insulintest: Altinsulin 0,1 E / kg Körpergewicht in physiologischer Kochsalzlösung im Dauertropf. Bestimmung des BZ's, des Cortisols (Sollwert mindestens 2-fach), des Wachstumshormons (Sollwert mindestens 10 ng/ml).

Hauptteil

2.1. Kasuistik

Im Folgenden werden die Krankengeschichten von 14 Kindern mit Merkmalen des Silver-Russell-Syndroms wiedergegeben.

Fall 1 K. Sch.,m, geb. 11. 6. 61

Familienanamnese:

Die Großmutter väterlicherseits wurde 1954 strumektomiert. Die Schwester des Vaters litt an einer Schilddrüsenüberfunktion. In der Familie sind sonst keine hormonalen Störungen bekannt.

Die Mutter, die mit einem Gewicht von 46 kg bei einer Größe von 164 cm sehr grazil ist, ist die Kleinste von drei Geschwistern. Alle übrigen Familienangehörigen bis zu den Großeltern väterlicher- und mütterlicherseits sind über 176 cm groß.

Die Schwester, die um 11 Monate älter ist, ist altersgemäß entwickelt. Mit 4 Jahren ist sie bei einer Körpergröße von 108 cm verglichen mit der Altersnorm um 3 cm zu groß. Insgesamt erscheint sie jedoch grazil.

Gravidität:

Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Der Geburtstermin ist nicht sicher zu eruieren. Die ersten Kindsbewegungen habe die Mutter Ende März 1961 gespürt.

Geburt:

Die Geburt erfolgte am 11. 6. 61 nach 6-stündiger Dauer aus normaler Schädellage. Es handelte sich um eine Hausgeburt in Hamburg.

Geburtsmaße:

CA: Gestationsdauer nicht sicher bekannt
LA: (46 cm) 34. Woche intrauterin
GA: (1850 g) 32. Woche intrauterin
KU:

Das Gewicht war intrauterin schon geringer als die Länge erwarten ließ. Bei der Geburt fiel ein im Verhältnis zum Gesicht und Körper großer Hirnschädel auf. Exakte Angaben über den Kopfumfang liegen nicht vor.
Da das Kind erst nach 20 Minuten atmete und schrie, wurde es in die Kinderklinik der Universität Hamburg-Eppendorf verlegt und dort im Incubator aufgezogen. Es bestanden

Zeichen der Unreife. Es trat ein verstärkter Icterus neonatorum auf; die Höhe des Bilirubinspiegels ist nicht bekannt.

Verlauf:

Von Anfang an bestanden Trinkschwierigkeiten. Innerhalb des ersten Jahres kam es zu einer Gewichtszunahme von nur 500 g. Eine Dianobolmedikation blieb erfolglos.

Körpermaße im Alter von 3 Monaten:

CA:		3 Monate
LA:		
GA:	(3350 g)	39. Woche
KU:	(39 cm)	1 Monat

Im Februar 1963 erfolgte die Aufnahme in ein auswärtiges Krankenhaus zur Klärung des Minderwuchses.

Körpermaße:

CA:		1 8/12 Jahre
LA:	(70 cm)	8/12 Jahre
GA:	(5,25 kg)	2/12 Jahre
KU:	(46,5 cm)	11/12 Jahre
KA:	entspricht einem Neugeborenen, keine Handwurzelknochen	
	phalangeal:	1 6/12 Jahre

Klinisch und röntgenologisch imponierte ein im Vergleich zum Gesichtsschädel großer Hirnschädel. Objektiv war der Kopfumfang mit 46,5 cm für das Alter um 1 cm zu klein, für die Länge um 1 cm zu groß. Das LEG ergab keinen Anhalt für einen Hydrocephalus. Die Fontanelle war noch nicht geschlossen. Subcutanes Fett war kaum vorhanden, die Muskulatur war mager, der Knochenbau zierlich. Das Kind

- -

Anmerkung:

CA = chronologisches Alter
LA = Längenalter
GA = Gewichtsalter
KU = Kopfumfang
KA = Knochenalter

Fall 1 im Alter von 3 4/12 Jahren mit normal entwickeltem Vergleichskind.

konnte weder sitzen noch stehen. Das Knochenalter war retardiert und dissoziiert. Im Röntgenbild der linken Hand waren noch keine Ossifikationskerne der Handwurzelknochen zu sehen, während die Knochenossifikation der proximalen Epiphysen der Grundphalangen einem 1 6/12 Jahre alten Kleinkind entsprachen. Das Skelett erschien kalkarm. Zu diesem Zeitpunkt waren 8 Schneidezähne durchgebrochen, 4 oben und 4 unten. Der erste Zahndurchbruch war im Alter von 9 Monaten erfolgt. Geistig erschien das Kind zurückgeblieben, es plapperte unverständliche Worte. Das EEG ergab einen normalen Befund. Der linke Hoden war noch nicht deszendiert.

Blutbild, Urin, Elektrolyte, Gesamteiweiß im Serum, Elektrophorese, alkalische Phosphatase, Cholesterin im Serum, Duodenalsaft auf Fermente, Aminosäurenausscheidung im Urin, Schweißtest, Wasser- und Konzentrationsversuch, Magen-Darm-Passage ergaben normale Ergebnisse.
Lediglich der Insulintest und der Radiojodversuch, der den Verdacht auf eine Schilddrüsenunterfunktion aufkommen ließ, verliefen auffällig. Es erfolgte die Verlegung in die Kinderklinik Hamburg-Borgefelde zur Kontrolle und weiteren Klärung Ende Mai 1963.
Dort verlief der Radiojodtest unauffällig:

Jodaufnahme nach 2 Stunden: 25 %
nach 24 Stunden: 48 %
nach 48 Stunden: 40 % der zugeführten Dosis.

Weitere laborchemische Ergebnisse:
ACTH-Test: 20 mg ACTH i.m.:
Corticoide im Plasma vor ACTH-Gabe: 7,9 µg %
nach ACTH-Gabe: 28,6 µg %
Metopirontest: 3 mal 250 mg für 2 Tage:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	
17-Ketosteroide:	0,3	0,3	0,3	0,3	mg/die
Substanz S:	0,0	0,6	0,5		mg/die

(= 11-Desoxyhydrocortisol)

Steroidausscheidung im Urin:

17-Ketosteroide: 0,2 und 0,3 mg/die
17-OH-Corticosteroide: 0,2 und 0,2 mg/die

Sowohl der ACTH-Test als auch der Metopirontest erbrachten normale Ergebnisse, es fiel lediglich die für das Alter zu geringe Spontanausscheidung der Cortisolmataboliten auf.

Im November 1964 erfolgte eine neue stationäre Aufnahme zur Wiederholung des Insulintests, der nun ein normales Ergebnis erbrachte.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA: 3 6/12 Jahre
LA: (81,6 cm) 21/12 Jahre
GA: (8,86 kg) 9/12 Jahre
KU:
KA:

Es imponierte immer noch ein großer Hirnschädel bei kleinem Gesichtsschädel mit Balkonstirn. Das Gesicht wirkte durch die kleine Mandibula dreieckig, eine ausgeprägte Retrogenie bestand nicht, nur angedeutet, keine typische Mundkonfiguration, die Ohren setzten tief an. Eine Asymmetrie der Extremitäten konnte nicht festgestellt werden. Brachydaktylie V beidseits, keine Klinodaktylie. Die große Fontanelle war nun geschlossen. Beide Testes waren deszendiert und von normaler Größe. Die Stimme war hoch und piepsig, das Kind war freundlich und kontaktbereit, erschien aber nicht ganz altersgemäß entwickelt.

Mit 11 Jahren gehörte der Junge allerdings zu den besten Schülern der Sexta des Gymnasiums. Körperlich war er voll leistungsfähig. Die Stimme war noch kindlich hell, der Penis war bei noch infantilen Testes im pubertären Wachstum begriffen.

Im Alter von 12 2/12 Jahren war der Junge für seinen Altersdurchschnitt noch um 21,5 cm zu klein und wog für seine Länge 5,5 kg zu wenig. Der Kopfumfang war altersentsprechend und für die Länge um 0,8 cm zu groß. Das Knochenalter war immer noch retardiert und entsprach einem chronologischen Alter von 8 6/12 Jahren. Dadurch sind noch gute Chancen zu weiterem Wachstum gegeben. Die errechnete Wachstumsprognose nach der Tabelle von Greulich und Pyle ergibt eine Endlänge von 149 cm.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		6 6/12 Jahre
LA:	(96,3 cm)	3 Jahre
GA:	(10,5 kg)	15/12 Jahre
KU:	(51 cm)	3 Jahre
KA:	ulnar	4 6/12 Jahre

CA:		12 2/12 Jahre
LA:	(126 cm)	7 8/12 Jahre
GA:	(19,5 kg)	5 5/12 Jahre
KU:	(52,8 cm)	12 Jahre
KA:	ulnar	8 6/12 Jahre

Wachstumsprognose: 149 cm.

Fall 2 P. W.,m, geb. 14. 2. 56

Familienanamnese:

Die Mutter gibt an, sie sei ein 7-Monatskind gewesen und habe bei der Geburt nur drei Pfund gewogen. Bei ihrer Hochzeit sei sie mit 40 kg bei einer Größe von 152,5 cm noch recht dünn gewesen. Sie sei nach der Pubertät noch tüchtig gewachsen. Der Vater ist 165 cm groß. Damit sind die Eltern kleiner als der Durchschnitt der Bevölkerung. Die Geschwister des Patienten sind normal groß und entwickelten sich altersentsprechend. Die Schwester sei ein 8-Monatskind gewesen und habe bei der Geburt ca. 5 Pfund gewogen, der Bruder sei 3 Wochen vor dem errechneten Termin zur Welt gekommen und habe ein Geburtsgewicht von über 6 Pfund gehabt. Der Patient ist das älteste der drei Geschwister.

Gravidität:

Über den Verlauf der Schwangerschaft ist wenig bekannt. Im 3. oder 4. Monat habe die Mutter eine kurze und geringe Blutung gehabt, außerdem eine Angina, deren Zeitpunkt sie nicht angeben kann.

Geburt:

Nach Angaben der Mutter erfolgte die Geburt im 8. Monat. Den Termin der letzten Blutung kann sie allerdings nicht angeben. Das Geburtsgewicht betrug 1880 g, entsprechend dem Gewicht eines Feten aus der 32. Woche.

Die Geburt war im Krankenhaus Elmshorn erfolgt. Dort befand sich das Kind auch die ersten 9 Monate in stationärer Behandlung wegen ausgeprägter Dystrophie.

Leider wurden bei einer Flutkatastrophe die Unterlagen vernichtet, so daß keine Angaben über Geburtslänge, Kopfumfang, Plazenta, Geburtsverlauf und frühe Entwicklung vorliegen.

Verlauf:

Im August 1961 wurde der Junge zum erstenmal wegen

seines Minderwuchses in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf vorgestellt.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		5 6/12 Jahre
LA:	(92 cm)	2 6/12 Jahre
GA:	(10,2 kg)	13 Monate
KU:	(48,6 cm)	2 Jahre
KA:		3 Jahre

Der Kopf wirkte groß, war aber objektiv bezogen auf die Körperlänge um 1,4 cm zu klein. Der Stirnschädel war prominent, der Gesichtsschädel wirkte dysplastisch, das Kinn war kurz und nach hinten fliehend. Weiterhin fiel eine Hypospadie auf. Die Testes waren klein und in Nähe des Os Pubis linsengroß zu tasten. An den Händen fanden sich beiderseits eine 4-Fingerfurche und zwischen der 2. und 3. Zehe Schwimmhautbildungen. Im Röntgenbild der Hand fielen eine Brachymesophalangie I und V beidseits auf und eine Klinodaktylie V beidseits. Weitere Röntgenuntersuchungen ergaben flache Hüftgelenkspfannen wie man sie bei Mongoloismus häufig findet und einen langen Schädel mit ausgeprägten Foramina parietalia. Die Handwurzelossifikation entsprach einem dreijährigen Jungen. Die Zahnentwicklung verlief verzögert: der erste Zahn kam erst im Alter von 1 1/2 Jahren. Mit 1 1/2 Jahren habe das Kind auch erst Laufen und Sprechen gelernt. Intelligenzmäßig schien es altersgemäß entwickelt.

Das EEG ergab einen normalen Befund.

Die Untersuchung der Chromosomen erbrachte den Karyotyp eines normalen Jungen (46/XY).

Ausscheidung der Corticosteroide im Urin:

17-Ketosteroide:	1,43 mg/die
Corticoide im Serum:	23 µg %.

Beide Untersuchungsergebnisse liegen im Normbereich.

Eine Therapie mit Durabolin, später mit Primobolan wurde durchgeführt, das Kind befand sich unter laufender Kontrolle durch die Universitätskinderklinik Ham-

burg-Eppendorf. Wegen beginnender Schambehaarung und deutlicher Penisverlängerung mußte die Behandlung für längere Zeit unterbrochen werden.

Unter der Anabolicabehandlung war das Kind innerhalb eines Jahres um 10,2 cm gewachsen, was die Längenzuwachsrate des Altersdurchschnitts um 4 cm übertrifft,und hatte 4 kg an Gewicht zugenommen. Außerdem bekam das Kind unter der Behandlung eine tiefe Stimme.

Bei einer Wiedervorstellung im März 1965 ergab sich folgender Befund:

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		9 6/12 Jahre
LA:	(118 cm)	6 4/6 Jahre
GA:	(18,7 kg)	5 5/12 Jahre
KU:		
KA:		9 6/12 Jahre

Das Knochenalter entsprach dem chronologischen Alter, was sicher auf die Anabolicatherapie zurückzuführen ist. Das Kind war grazil, wenig ausgeprägtes Fettpolster, angedeutet dreieckförmiges Gesicht, großer Mund ohne die ausgeprägte typische Konfiguration, kleines zurückliegendes Kinn. Die Untersuchung an der Nordwestdeutschen Kieferklinik ergab eine Kieferkompression mit frontalem Engstand bei Neutralbiß und progener Verzahnung der mittleren Schneidezähne, Karies. Es besteht ein Gleithoden beidseits, Hypospadia penis. Weiterhin wurde eine Asymmetrie festgestellt:

Akromion - - - - -	Fingerspitze	re Arm:	47 cm
		li Arm:	45 cm
Spina iliaca ventr. - - -	Mall. tib.	re:	59 cm
		li:	57 cm.

Im September 1972 wurde der inzwischen 16 7/12 Jahre alte junge Mann noch einmal einbestellt.

Einer körperlichen Untersuchung gegenüber verhielt er sich sehr ablehnend und gab an, die Genitalentwicklung sei einem erwachsenen Mann entsprechend und die Körper-

behaarung sei stark, so daß man annehmen kann, daß die sexuelle Entwicklung altersgemäß abgelaufen ist. Der Körbau war kräftig. Eine Akne mit zahlreichen Eiterpusteln fiel auf. Die craniofacialen Symptome waren nicht mehr so ausgeprägt wie früher, wenn auch der Hirnschädel immer noch größer erschien als dem Gesichtsschädel entsprach. Der Unterkiefer war stärker ausgeprägt, so daß nicht mehr der typische Aspekt, den Russell beschrieben hatte, vorlag. Auffallend ist immer noch eine hochgradige Brachy- und Klinodaktylie V beidseits und ein Hypertelorismus. Der junge Mann hatte eine Körpergröße von 148,5 cm erreicht, was einem Jungen von 12 Jahren entsprechen würde. Das Knochenalter entsprach dem chronologischen Alter. Die Epiphysenfugen waren weitgehend geschlossen, so daß kein übermäßiges Wachstum mehr zu erwarten ist.

Die nach Greulich und Pyle errechnete Endgröße von 148,5 cm ist bereits erreicht. Das Gewicht, das in bezug auf die Länge immer zu niedrig war, hatte sich mit 38,5 kg nun der Körperlänge angeglichen.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		16 7/12 Jahre
LA:	(148,5 cm)	12 6/12 Jahre
GA:	(38,5 kg)	12 6/12 Jahre
KU:		
KA:		16 7/12 Jahre

Wachstumsprognose: 148,5 cm.

Fall 3 E. R.,f, geb. 11. 3. 63

Familienanamnese:

Die Familienanamnese ist unauffällig. Die Mutter war bei der Geburt der Patientin, die ihr erstes Kind ist, 19 Jahre alt, unverheiratet. Sie ist 157 cm groß, der Vater 178 cm. Zwei weitere Schwangerschaften verliefen komplikationslos. Die Kinder hatten ein Geburtsgewicht von ungefähr 3000 g und eine Geburtslänge von 49 und 50 cm. Die vierte Schwangerschaft verlief zunächst unauffällig, endete aber im 7. Monat mit einer Sturzgeburt. Das Kind, das der 31. Woche entsprechend 1700 g wog, war tot. Darauf folgte eine weitere normale Schwangerschaft mit der Geburt eines gesunden Kindes. Die Geschwister der Patientin, die einen anderen Vater haben, sind normal groß und gesund.

Gravidität:

Im 4. und 5. Monat hatte die Mutter leichte Blutungen, sie habe auch wenig an Gewicht zugenommen. Eine Hormon-, Strahlen- oder Chemotherapie während der Schwangerschaft wird verneint, ebenso ein Abortversuch.

Geburt:

Die Geburt erfolgte zum Termin aus Kopflage, spontan und komplikationslos.

Geburtsmaße:

CA: Geburt zum Termin
LA: (37 cm) 27. Woche intrauterin
GA: (1270 g) 27. Woche intrauterin
KU: (32,5 cm) 32. Woche intrauterin

Die Fontanelle war weit und klaffend, nicht gespannt. Über die Plazenta ist nichts bekannt. Das Kind wurde sofort in einer Transportcouveuse in die Kinderklinik Tübingen gebracht.

Verlauf:

Das Kind wurde zunächst im Incubator aufgezogen. Die

Reifezeichen waren vorhanden, ausgenommen, daß die grossen Labien die kleinen nicht überdeckten. Der Saugreflex war nur angedeutet vorhanden, weshalb das Kind über eine Sonde ernährt wurde. Es nahm langsam, aber gleichmäßig zu. Mit 2 Monaten trank es immer noch nicht, auch nicht unter Strychnin und Coffein. Es wurde mit dem Löffel gefüttert und bckam Zwieback, Obst und Gemüse. Trotz ausreichender Kalorien- und Vitaminzufuhr gedieh es schlecht. Greifen und Tonus waren normal. Mit 5 Monaten, bei Entlassung, wog es 2730 g und war 50 cm lang. Der Kopfumfang hatte vom 1. bis zum 5. Monat von 32 cm auf 38,5 cm zugenommen, was einem normalen Kopfwachstum entspricht. Da der Gesichtsschädel sehr klein und der Körper sehr zierlich waren, imponierte der Hirnschädel als zu groß und ließ an einen Hydrocephalus denken.

Im Alter von 3 2/12 Jahren kam das Kind wieder zur Aufnahme.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		3 2/12 Jahre
LA:	(72 cm)	9 Monate
GA:	(5650 g)	3 Monate
KU:	(44 cm)	8 Monate
KA:		5 Monate

Der Untersuchungsbefund ergab:

blasses, mageres Kind mit zarter Muskulatur, das immer noch den Eindruck eines Säuglings macht. Schmaler, langer Kopf, stark entwickelter Hirnschädel mit Balkonstirn, zurückgeschobener Haaransatz, Fontanellenschluß noch nicht vollständig. Kleines, dreieckiges Gesicht mit kleinem zurückliegendem Kinn. Das Röntgenbild zeigt die für das Russell-Syndrom typische Proportionsverschiebung zwischen Hirn- und Gesichtsschädel, im Bereich des Hirnschädels deutliche Balkonstirn. Nähte unauffällig, die Innenzeichnung ist parieto-occipital etwas betont. Sella und Kalotte normal, keine Kalkablagerungen. Die Schädelbasis wirkt konvex, insgesamt relativ kurz. Die Röntgen-

aufnahme der Extremitäten zeigt ein auffallend zartes, dünnes Skelettsystem der Röhrenknochen ohne Dickenverschiebung zwischen Corticalis und Spongiosa und ohne auffallende Struktur. Die Grenze zwischen Muskulatur und Unterhautfettgewebe ist gut abgrenzbar, der Weichteilmantel ist insgesamt sehr dünn. Keine Seitendifferenzen. Die Röntgenbilder der Hände zeigen eine Brachymesophalangie V und eine Klinodaktylie V beidseits, rechts weniger ausgeprägt als links. Der Mund des Kindes hat die typische Konfiguration eines umgekehrten V, wie Russell es beschreibt. Die Nasenwurzel sitzt tief, die Nase ist kurz und breit. Die Ohren sind klein und setzen tief an. Die Gelenke sind überstreckbar. Die Zahnentwicklung ist retardiert und entspricht einem 20 Monate alten Kleinkind. Der Intelligenztest nach Bühler-Hetzer ergab einen IQ von 107, damit liegt die Intelligenz des Kindes etwas über der Norm. Das EEG zeigte eine etwas abnorme Hirnstromkurve mit geringer Spannungsproduktion und schneller Grundaktivität, was aber keine therapeutische Konsequenzen erforderlich macht.

Entwicklung:
Sitzen mit 1 3/4 Jahren
Laufen mit 2 1/4 Jahren
Sprechen mit 2 Jahren
Erster Zahn mit 17 Monaten.

Ein de Toni-Fanconi-Debré-Syndrom, das zwei Jahre zuvor vermutet worden war, da eine allgemeine Vermehrung der Aminosäurenausscheidung im Urin gefunden worden war, ebenso eine Vermehrung der Fructose- Galaktose- Glucose- und Xyloseausscheidung, konnte ausgeschlossen werden. Schon bei der nächsten Kontrolle war die Aminosäurenausscheidung normal gewesen, ebenso fand sich keine Hypophosphatämie und keine Erhöhung der Phosphatclearance. Das Isotopennephrogramm zeigte pyelonephritische Veränderungen der linken Niere bei gut erhaltener Ausscheidungsfunktion. Die Diagnose Silver-Russell-Syndrom wurde

gestellt.

Zum Ausschluß anderer Minderwuchsformen wurden im Alter von 7 3/12 Jahren verschiedene Untersuchungen durchgeführt:

Insulintest:

nü:	20'	30'	60'	90'	120'	
65	26	43	52	61	60	mg % BZ
4,3		23,5	17,8	8,4	6,8	ng/ml WH

Der Insulintest erbrachte eine normale Blutzuckerkurve und einen deutlichen Anstieg des Wachstumshormons auf Hypoglycämie.

ACTH-Test:

vor ACTH-Gabe: 20 µg % Cortisol im Plasma
nach ACTH-Gabe: 28 µg % Cortisol im Plasma.

Metopirontest: 3 mal 250 mg Metopiron für 2 Tage:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	
17-OH-Corticoide:	0,64	0,19	0,17	0,25	mg/die
11-Desoxycorticoide:	0,026	0,66	0,12	0,057	mg/die

Der ACTH-Test zeigt einen mangelhaften Anstieg des Cortisols auf ACTH-Gabe, was auf die erniedrigten Ausgangswerte zurückgeführt werden kann. Auch die Spontanausscheidung der Corticoide ist vermindert:

17-Ketosteroide: 1,4 mg/die
17-OH-Corticoide: 0,9 mg/die.

Der Metopirontest erbrachte ein normales Ergebnis.

Die Bestimmung der Uringonadotropine ergab weniger als 2,4 E / 24 h (HMG-Einheiten), was altersentsprechend ist.

Das Schilddrüsenszintigramm ergab eine normale Hormonspeicherung und eine normale Schilddrüsengröße. Hormonjod war mit 4,8 µg % und der T_3-Test mit 12,2 µg % normal. Auf Grund der Ergebnisse wurde eine Hypothyreose und eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ausgeschlossen und von einer Therapie mit Wachstumshormonen abge-

sehen. Die Diagnose Silver-Russell-Syndrom gilt als gesichert.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		7 3/12 Jahre
LA:	(88,5 cm)	2 3/12 Jahre
GA:	(8,5 kg)	9 Monate
KU:	(48,5 cm)	2 6/12 Jahre
KA:		4 Jahre carpal
		3 Jahre phalangeal.

Das Os Pisiforme war mit 7 3/12 Jahren bereits ossifiziert. Es bestand kein Hinweis auf eine beginnende Pubertät.

Bei der Vorstellung im September 1973 ergab sich folgender Befund:
10 6/12 Jahre altes Mädchen, das den Eindruck einer Fünfjährigen erweckt, klein, schmal und zierlich.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		10 6/12 Jahre	Wachstums-
LA:	(105,5 cm)	4 3/12 Jahre	prognose: 131,2 cm
GA:	(12,5 kg)	2 2/12 Jahre	
KU:	(49,0 cm)	4 Jahre	
KA:		8 Jahre.	

Das Mädchen zeigt den typischen Aspekt der Russell-Zwerge: großer Hirnschädel, kleiner Gesichtsschädel, große hohe Stirn, kleines Kinn. Bei extremem Kieferengstand stehen die Zähne, ein Erwachsenengebiß, wild durcheinander, teilweise in zwei Reihen hintereinander, Karies. Hoher Gaumen, tiefsitzende Ohren, leicht mongoloidstehende Augen. Die Hände, an denen die Daumen tief ansetzen, sind winzig. Brachy- und Klinodaktylie beidseits am V. Strahl. Angedeutet 4-Finger-Furche. Schultergrübchen beidseits. Die Muskulatur ist zart, das Fettpolster relativ gut ausgebildet im Gegensatz zu den früheren Untersuchungen.

Die Kalipermessung der Fettfaltendicke ergab:

Tricepsfalte:	re 4,6 mm	li 4,6 mm
Subscapularfalte:	re 7,0 mm	li 8,2 mm
Iliacalfalte:	re 8,6 mm	li 8,6 mm

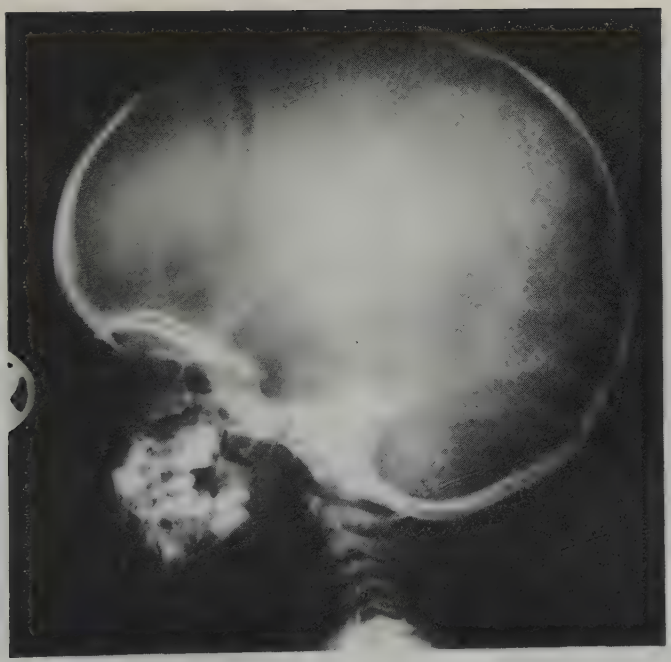
Verglichen mit dem Nomogramm nach Maaser ergibt sich eine Fettfaltendicke der 25er Percentile bezüglich dem Alter.

Die sexuelle Entwicklung war altersentsprechend: infantiles Genitale, keine Pubes, keine Menstruation, beginnende Mammaentwicklung. Die geistige Entwicklung war normal. Das Kind war in der 4. Grundschulklasse und wollte in die Realschule überwechseln.

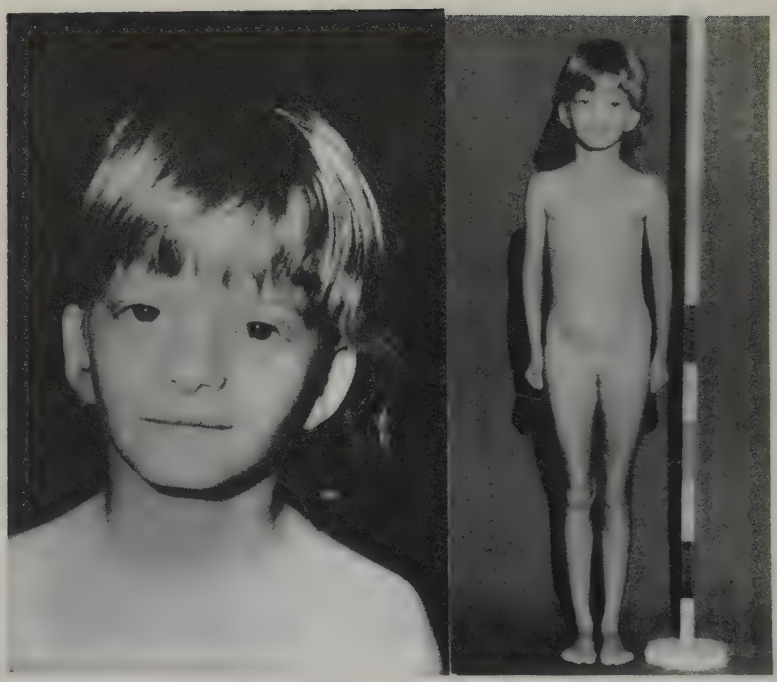
Im Alter von 13 Jahren war noch keine Menstruation aufgetreten.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		13 Jahre
LA:	(123 cm)	7 3/12 Jahre
GA:	(19 kg)	5 4/12 Jahre
KU:	(51 cm)	8 Jahre



Röntgen-Schädelaufnahme
Fall 3 im Alter von 2 Jahren



Fall 3 im Alter von 10 6/12 Jahren

Fall 4 C. M.,f, geb. 3. 12. 70

Familienanamnese:

Die Eltern der Patientin sind relativ klein. Die Mutter, die jetzt 153,9 cm groß ist, war immer die Kleinste in der Klasse. Ihre Größe liegt knapp unter der 10er Percentile. Die Größe des Vaters liegt mit 168 cm ebenfalls knapp unter der 10er Percentile. Die Großeltern väterlicher und mütterlicherseits sind ebenfalls klein. Die beiden älteren Schwestern der Patientin sind normal groß und im Alter von 12 Jahren mit einer Größe von 155 cm bereits größer als die Mutter.
In der Familie sind keine hormonellen Erkrankungen bekannt.

Schwangerschaft:

Die Mutter konnte während der Schwangerschaft schlecht essen und mußte von Anfang an häufig morgens erbrechen. Sie habe insgesamt nur 7 kg zugenommen. Blutungen seien nicht aufgetreten, ebenso keine Infekte, keine Toxämie, sie habe keine Medikamente genommen.

Geburt:

Das Kind wurde 10 Tage nach dem errechneten Termin geboren. Die Geburt verlief spontan und komplikationslos. Über die Plazenta ist nichts bekannt.

Geburtsmaße:

LA: (41 cm) 32. Woche intrauterin
GA: (1850 g) 32. Woche intrauterin
KU: (34 cm) 38. Woche intrauterin.

Die Schädelnähte klafften, der Kopf imponierte als Hydrocephalus. Bis auf klaffende, große Labien waren alle Reifezeichen vorhanden. Die rechte Hüfte war luxierbar, weshalb das Kind dem Orthopäden vorgestellt wurde, der eine Spreizwindel verordnete.

Verlauf:

Das Kind wurde zunächst im Incubator aufgezogen und

mit der Sonde ernährt. Von der 4. Lebenswoche an begann es zu trinken.

Wegen des auffallend großen Hirnschädels wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:
KBR und SFT auf Toxoplasmose 1:255, KBR auf Röteln, Cytomegalie, Listeriose waren negativ.
Die Lumbalpunktion ergab normale Druck- und Liquorbefunde. Der Augenhintergrund war unauffällig, keine Stauungspapille. Ebenso unauffälliges Echo-Encephalogramm und Transillumination des Schädels.

Beim Pneuencephalogramm stellten sich normale Ventrikelverhältnisse dar bei großem Gehirnschädel und relativ weiten Nähten. Im Verlauf des gesamten Aufenthaltes war das Schädelwachstum nicht beschleunigt. Das Kind entwickelte sich altersgemäß.

Bei der Entlassung im Alter von drei Monaten betrug das Gewicht 3000 g, der Kopfumfang 41 cm. Das Kind lächelte und lallte.

Das Kind hatte einen Beckengips erhalten, der im Alter von einem Jahr entfernt wurde. Es zeigte sich eine orthograde Stellung des rechten Femurkopfes in der noch recht flachen Pfanne. Die Hüften waren bereits 90° abspreizbar.

Mit 3 2/12 Jahren hatte das Kind eine Größe von 83 cm und ein Gewicht von 8200 g. Die Länge entsprach einem Kind von 20 Monaten, das Gewicht einem Kind von 10 Monaten. Der Kopf erschien immer noch hydrocephaloid. Es bestand eine starke Disproportion zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Bei kleinem Gesicht und kleinem Körper erscheint der Hirnschädel viel zu groß. Die Stirn ist stark vorgewölbt, die Fontanelle noch offen. Das Gesicht wirkt dreieckig mit der breiten Stirn als Basis und dem kleinen zurückliegenden Kinn als Spitze. Die Augen stehen antimongoloid. Körperfett und Muskulatur sind sehr spärlich ausgebildet, sowohl am Rumpf als auch an den Extremitäten. Die großen Labien bedecken die kleinen nicht, die Klitoris erscheint ge-

ringgradig vergrößert. Das Kind ist motorisch unauffällig. Es spricht ganze Sätze.

Die technischen Untersuchungen ergaben:

Routineuntersuchungen im Normbereich.

Cholesterin und Triglyceride normal. PBJ im Normbereich, T_3, T_4 im Bereich der Euthyreose.
Unauffälliges Aminosäurenchromatogramm.

Die Immunelektrophorese ergab ein erniedrigtes IgM mit 37 mg % bei normalen IgA- und IgG-Spiegeln.

Die Blutgasanalyse ergab 2 mal mäßig erhöhtes Standardbicarbonat bei niedrigem pCo_2 und normalem pH. Kreatinin war anfangs mäßig erhöht, bei Kontrollen im Normbereich. Der Verdacht auf eine Nierenmißbildung bestätigte sich nicht.

Das EEG zeigte eine leicht allgemeine Verlangsamung, die streckenweise rechts betont war.

Ein Hirnszintigramm mit Pertechnetat war regelrecht.

Das Echoencephalogramm ergab eine Weite des Dritten Ventrikels von 2-3 mm, der Seitenventrikel von 0,28 mm, was im Normbereich liegt.
Die Cornea war regelrecht ohne Cystineinlagerungen.

Die Röntgenaufnahme des Beckens und der Extremitäten ergab eine geringe Hüftdysplasie rechts ohne Luxation. Es zeigte sich ein Halbseitenminderwuchs im Bereich des rechten Beckens.

Das Röntgenbild des Schädels ergab ein Mißverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel mit vermehrten Impressiones digitatae in diesem Bereich. Schädelnähte im Altersnormbereich. Sella und Sellabasis unauffällig.

Das Röntgenbild der linken Hand zeigt ein Knochenalter von 1 9/12 Jahren bei erheblicher Reihenfolgestörung der Ossifikation nach Greulich und Pyle. Pseudoepiphyse am Metacarpale II, angedeutet am Metacarpale V, Klinodaktylie Strahl V.

Nach Durchführung der Diagnostik, die keinen Anhalt für eine Hypothyreose, Cystinose, Aminacidurie gab,

wurde das Kind wieder nach Hause entlassen.

Bei einer Wiedervorstellung im Alter von 4 3/12 Jahren ergab sich folgender Befund:
Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		4 3/12 Jahre
LA:	(89 cm)	2 3/12 Jahre
GA:	(9,5 kg)	1 2/12 Jahre
KU:	(50,5 cm)	6 Jahre
KA:	carpal:	1 6/12 Jahre
	metacarpal:	2 6/12 Jahre

CA:		3 2/12 Jahre
LA:	(83 cm)	1 8/12 Jahre
GA:	(8,2 kg)	10 Monate
KU:		
KA:	carpal:	1 9/12 Jahre.

Das Kopfwachstum hatte sich parallel der 3er Percentile entwickelt und zeigte keine vermehrte Wachstumsrate. Fontanelle geschlossen.
Die Muskulatur ist zart, Fett ist wenig vorhanden. Die Hautfettfaltendickenbestimmung ergab eine unterschiedliche Dicke rechts und links und lag jeweils unter der 5er Percentile.

links:	4,8	7,0	5,2	mm,	Summe: 17 mm
rechts:	4,0	6,4	4,6	mm,	Summe: 15 mm.

Die rechte Gesäßbacke wirkte gegenüber der linken etwas hypoplastisch. Das rechte Bein erschien kürzer als das linke. An den Händen, die durch ihre Winzigkeit auffielen, fand sich eine Klinodaktylie des V. Strahls. Zwischen der 2. und 3. Zehe rechts und links war Schwimmhautbildung vorhanden, außerdem Verkürzung und Einwärtswendung der kleinen Zehen beidseits. Die Arme erschienen kurz. Vom Gesicht her ergibt sich der typische Aspekt wie Russell ihn beschreibt: großer Hirnschädel im Verhältnis zu einem kleinen Gesichtsschädel. Kleines dreieckförmiges Gesicht mit kleinem Kinn und herabgezogenen Mundwinkeln. Es be-

steht ein ausgeprägter Kieferengstand bei hypoplastischer Mandibula. Die Zähne stehen in dem kleinen Kiefer wild durcheinander. Sie sind auffallend kariös. Die Ohren sind klein, am linken Tragus findet sich ein Hautanhängsel. Da die Diagnose als gesichert angesehen wird, wurden keine Hypophysenfunktionsteste durchgeführt.

Fall 5 T. R.,m, geb. 4. 4. 67

Familienanamnese:

Beide Eltern sind an Gallensteinen operiert und kurzsichtig. Die Mutter leidet an allergischem Schnupfen. Hormonelle Störungen sind nicht bekannt.
Der Patient ist das zweite von drei Kindern. Die um zwei Jahre ältere Schwester ist klein und zierlich, aber noch im Bereich der Norm. Der um zwei Jahre jüngere Bruder ist groß.
In der Familie ist kein Kleinwuchs bekannt.

Schwangerschaft:

Die Schwangerschaft verlief unauffällig, ohne Blutungen und Infektionen, die Mutter nahm keine Medikamente ein. Sie habe sich, wie während der anderen Schwangerschaften auch, sehr wohl gefühlt. Nur einmal sei eine Gallenkolik aufgetreten, der Zeitpunkt ist nicht mehr festzustellen.

Geburt:

Das Kind wurde zum Termin geboren, spontan und komplikationslos. Die Plazenta war unauffällig, aber klein.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA: Geburt zum Termin
LA: (42 cm) 34. Woche intrauterin
GA: (1990 g) 32. Woche intrauterin
KU: (36 cm) 38. Woche intrauterin.

Verlauf:

Das Kind nahm sehr langsam an Gewicht zu. Mit 3 Monaten wog es noch nicht 3 kg. Im ersten Lebensjahr traten gehäuft Fieberschübe auf, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Vom 6. Monat an verweigerte das Kind die Nahrung.
Im Alter von einem Jahr kam das Kind in die Kinderklinik Erlangen zur Durchuntersuchung. Dort wurde wegen des verzögerten Wachstums die Rachitisprophylaxe abgesetzt und

die Verdachtsdiagnose Silver-Russell-Syndrom gestellt auf Grund des Mißverhältnisses zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Eine Dianabolkur wurde 4 Monate lang ohne Erfolg durchgeführt, wegen der statischen Retardierung wurde Gymnastik verordnet.

Entwicklung:

Sitzen mit 11 Monaten
Laufen mit 2 Jahren
Sprechen mit 18 Monaten
Erster Zahndurchbruch mit 5 Monaten
Fontanellenschluß mit 1 Jahr

Die geistige Entwicklung verlief altersgemäß, das Kind zeigte sich sogar als überdurchschnittlich begabt.
Im Alter von drei Jahren kam der Junge wegen seines Minderwuchses zur Aufnahme in unsere Klinik mit der Anfrage der Eltern, ob eine hormonale Behandlung erfolgversprechend sei.
Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA: 3 Jahre
LA: (81,5 cm) 11 Monate
GA: (8 kg) 7 Monate
KA: carpal: einem Neugeborenen entsprechend
phalangeal: 1 2/12 Jahre

Der Jungewar mager, die Muskulatur war zart. Er konnte laufen und redete viele Sätze. Der Gehirnschädel wirkte gegenüber dem kleinen Gesichtsschädel sehr groß. Das Gesicht hatte durch die breite Balkonstirn und das kleine Kinn die typische dreieckige Konfiguration. Rechtskonvexe Skoliose des Gesichts.
Die Wirbelsäule zeigte ebenfalls eine rechtskonvexe Skoliose, wohl bedingt durch die Asymmetrie der Extremitäten, die rechts um 1 cm länger sind als links. Der rechte Oberschenkel war außerdem um 2 cm im Umfang dicker als der linke.
Eine 4-Fingerfurche fand sich an beiden Händen, ebenso eine Brachymesophalangie V , eine Klinodakty-

lie bestand nicht. Syndaktylie der Zehen 2 und 3. Neurologisch war das Kind unauffällig, abgesehen von einer Facialisparese rechts. Internistisch fand sich ein gedoppelter 2. Herzton, keine Geräusche. Röntgenologisch war die Herzgröße an der oberen Grenze der Norm. Die Hoden waren noch nicht deszendiert, rechts bestand ein Kryptorchismus, links war ein Testis im Inguinalkanal tastbar.

Es wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt: EMG, EEG, EKG erbrachten normale Ergebnisse. Auch das LEG erbrachte einen normalen Befund, während bei einem LEG in Erlangen im Alter von einem Jahr ein Hydrocephalus externus festgestellt wurde bei mäßigem Hydrocephalus internus. Nun fand sich auch röntgenologisch kein Anhalt für einen gesteigerten Schädelinnendruck, so daß wir die Diagnose Hydrocephalus als widerlegt ansehen. Iv-Pyelogramm, Augenhintergrund, Blutzuckertagesprofil und Chromosomenanalyse waren normal.

Cholesterin mit 187 mg % normal. T_3-Test mit 13 % normal. Hormonjod mit 2-8 mg % leicht erniedrigt. Das Schilddrüsenszintigramm zeigte eine euthyreote, normal gelegene Schilddrüse. Der Radiojodtest erbrachte etwas erhöhte Werte, bei einer Kontrolle mit höherer Dosis war das Ergebnis normal.

Insulintest:

	nü:	20'	60'	90'	120'
BZ mg %	64	20	64,4	57	53
WH ng/ml	23	5,1	1,4	1,5	1,1
Cortisol	10		42,0		24,0

Der Insulintest zeigt einen normalen Verlauf der Blutzuckerkurve und einen ausreichenden Anstieg des Cortisols, während ein Anstieg des Wachstumshormons nicht erfolgt, was auf den hohen Ausgangswert zurückgeführt werden kann.

Spontanausscheidung der Cortisolmetaboliten:
17-Ketosteroide: 0,34 mg/die
17-OH-Corticoide: 0,79 mg/die
Die Werte liegen im Normbereich.
ACTH-Test:
vor ACTH-Gabe: 10,0 µg % Cortisol im Plasma
nach ACTH-Gabe: 63,0 µg % Cortisol im Plasma.
Metopirontest:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	
17-OH-Corticoide:	0,450	0,007	0,090	0,430	mg/die
11-Desoxycortisol:	0,037		0,190	0,056	mg/die

Der ACTH-Test zeigt einen deutlichen Anstieg des Cortisols im Plasma, der Metopirontest einen deutlichen Anstieg des 11-Desoxycortisols und einen Abfall der OH-Corticoide. Die Uringonadotropine im 24-Stunden-Urin waren mit 2,5 E (HMG-Einheiten) altersentsprechend.

1973 wurde der Junge von uns nachuntersucht:
Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		6 6/12 Jahre
LA:	(100,5 cm)	3 6/12 Jahre
GA:	(12 kg)	2 Jahre
KU:	(50,8 cm)	4 Jahre
KA:	carpal:	2 6/12 Jahre
	metacarpal:	2 8/12 Jahre

Wachstumsprognose: 144 cm.
Der Junge zeigte den typischen Aspekt eines Silver-Russell-Zwerges mit den schon oben genannten Symptomen. Die Zähne waren hypoplastisch und standen bei Kieferengstand und Hypoplasie der Mandibula durcheinander, sie waren auffallend kariös.
Die Längendifferenz der Beine, am Röntgenbild ausgemessen, betrug 1,7 cm, wobei der Tibiaunterschied 0,2 cm und der Femurunterschied 1,5 cm betrug (gemessen am Schaft). Dem Jungen wurden Schuhe zum Ausgleich der Differenz verschrieben. Die erste und die dritte Rippe waren hypoplastisch.

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurde die Fettfaltendicke gemessen:

Tricepsfalte	re 8,2 mm	li 6,9 mm
Scapulafalte	re 4,0 mm	li 4,0 mm
Crista iliaca	re 5,0 mm	li 5,2 mm
Summe:	17,4 mm	16,9 mm

Damit liegt der Junge hinsichtlich seiner Fettfaltendicke auf der 25er Percentile des Hautfettfaltennomogramms, gemessen am Alter, gemessen nach Länge auf der 0,5er Percentile.
Noch immer bestand ein Leistenhoden links und ein Kryptorchismus rechts.
Eine 14-tägige Hormonkur mit Gonadotropinen blieb erfolglos. Der Junge bekam Pickel und der Penis wurde länger, doch ein Deszensus der Hoden wurde nicht erreicht, weshalb eine Operation vorgeschlagen wurde.

Links wurde eine typische Orchidopexie nach Lieblein vorgenommen, rechts eine Orchidektomie, da der Hoden, der intraperitoneal unter den rechten Nierenpol lag, nicht zu luxieren war. Der entfernte Hoden wurde eingeschickt. Das Präparat ergab folgenden Befund: Bindegewebsschlauch mit sehr kleinem Hoden, Nebenhoden, Ductus deferens und Gefäßen. Das Hodengewebe ist von einer dicken Tunica albuginea bekleidet. Die lumenlosen Tubuli von geringem Durchmesser enthalten ausschließlich undifferenzierte Hodenzellen. Nur eine Spermatogonie konnte identifiziert werden. Die Kanälchenwand war nicht verdickt, das interlobuläre Gewebe locker. Es fanden sich viele unreife Leydigsche Zellen. Das Nebenhodengewebe war völlig unentwickelt, das Epithel der Kanälchen weitgehend undifferenziert. Das Vorhandensein von unreifen Leydigzellen deutet auf eine vorangegangene Gonadotropinkur hin.

Klinisch war das Kind unauffällig, in der Schule gehörte der Junge zu den Besten in der Klasse, abgesehen vom Fach Sport.
Der Junge hat noch gute Chancen zu weiterem Wachstum. Die nach Greulich und Pyle errechnete Wachstumsprognose ergibt 144cm.

Extremitätenasymmetrie
Fall 5 im Alter von 6 6/12 Jahren

Fall 6 M. R. ,m, geb. 23. 4. 69

Familienanamnese:

Die Eltern sind gesund. Der Vater ist 165 cm groß, in seiner Familie sind alle klein mit einer Größe zwischen 150 und 160 cm. Die Mutter ist 164 cm groß, sie hatte mit 18 Jahren den letzten Wachstumsschub.
Der Patient hat eine um 8 Jahre ältere Schwester, die zwar klein ist, aber immer noch innerhalb der Norm. Sie wurde als Frühgeburt mit einem Gewicht von 1500 g geboren und hat eine angeborene Nierenmißbildung. Sie holte nach der Geburt rasch an Gewicht auf. Die Schwester hat einen anderen Vater.

Gravidität:

Vor der Schwangerschaft hatte sich die Mutter einer Operation zur Lösung der verklebten Eileiter unterzogen. Während der ersten Monate bestand eine Hyperemesis Gravidarum, die Mutter sei nervlich überlastet und überforder gewesen.In den ersten vier Schwangerschaftsmonaten waren leichte Blutungen aufgetreten. Die letzte Periodenblutung war am 14. 9. 68 gewesen, der errechnete Termin war der 21. 6. 68. Das Kind wurde am 23. 4, also 8 Wochen vor dem Termin, in der 30. Woche geboren.

Geburt:

Die Mutter wurde mit Wehen eingeliefert, die nicht mehr zu stoppen waren. Die Geburt verlief komplikationslos, spontan aus der 2. HHL. Das Fruchtwasser war blutig, die Plazenta zeigte eine Insertio velamentosa und Gefäßeinrisse.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA: Geburt 30. Woche
KL: (36cm) 26. Woche intrauterin
KG: (920 g) 24. Woche intrauterin

Über den Kopfumfang bestehen keine Angaben.
Das Kind atmete nicht spontan und wurde eine Stunde lang intratracheal beatmet und abgesaugt. Der Herzschlag war

regelmäßig. Es wurde 15 ml 10-%ige Glucoselösung und 5 ml 8,4-%ige Natriumbicarbonatlösung über einen Nabelvenenkatheter infundiert. Danach erholte sich das Kind, die Spontanatmung setzte ein.
Das Kind wurde in die Kinderklinik verlegt und im Incubator aufgezogen. Die Nägel erreichten die Kuppen nicht, die Ohrknorpel waren nicht angelegt, die Haut war von Lanugohaaren bedeckt, die Testes waren nicht deszendiert. Eine Hypoplasie des distalen Humerus und eine radioulnare Synostose fielen auf, ebenso eine Brachymesophalangie V und eine Klinodaktylie V beidseits, 4-Fingerfurche beidseits. Es bestand eine Abspreizhemmung und ein Hypospadia penis.

Das Kind trank nicht und wurde bis zur 11. Woche über eine Sonde mit entrahmter Frauenmilch ernährt. Das Gedeihen war schlecht.
Über dem Herzen hörte man ein 3-4/6° lautes systolisches Geräusch, das nicht fortgeleitet wurde. Über der Lunge Entfaltungsknistern.

Verlauf:

Im Alter von 14 Monaten wurde die Verdachtsdiagnose eines Ventrikelseptumdefekts gestellt ohne Anhalt für eine pulmonale Hypertonie und eine Dystrophie unklarer Genese festgestellt.
Das Kind war sehr schmächtig. Die statische Entwicklung verlief verzögert:
Sitzen mit 1 Jahr
Laufen mit 23 Monaten
Sprechen mit 2 Jahren.
Das Kind war sehr unruhig, schwer lenkbar und eigenwillig. Das EEG zeigte keinen pathologischen Befund. Das Kind erhielt Atosil 15 Tropfen/die. Wegen der statischen Retardierung wurde Gymnastik verordnet.
Bei einer Herzkatheteruntersuchung mit Indikatorverdünnung im Alter von 2 3/12 Jahren wurde die Diagnose eines VSD bestätigt. Es bestand ein rechts-links-Shunt und

eine funktionelle hypertrophische Aortenstenose. Der Brustkorb war durch einen Rippenbuckel schildförmig deformiert. Eine Operation sollte erst vorgenommen werden, wenn das Kind ein Gewicht von 10 kg erreicht hat.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		2 3/12 Jahre
LA:	(75 cm)	12 Monate
GA:	(7 kg)	5 Monate
KU:	(43,5 cm)	5 Monate

Eine erhöhte Ermüdbarkeit, Cyanose oder Dyspnoe bestand nicht.
Eine psychologische Untersuchung im Alter von fast vier Jahren ergab ein Entwicklungsalter von 2 1/2 Jahren und einen IQ von 59. Das Kind war ängstlich, stammelte, sprach nur kurze Sätze, hatte Wortfindungsstörungen, eine unscharfe Artikulation. Das Sprachverständnis war größer als die Sprachproduktion. Eine Sprachbehandlung wurde vorgeschlagen. Das EEG entsprach dem Alter.
Außerdem bestand eine leichte, kaum merkliche spastische Bewegungshemmung, die mit Krankengymnastik behandelt wurde.

Im Alter von 4 4/12 Jahren kam das Kind zur Wiederholung der Herzkatheteruntersuchung. Es war in den letzten Wochen rascher ermüdet, hatte vermehrt geschwitzt, die Leber war vergrößert, der Hausarzt hatte Lancior verordnet. Das Kind war grazil und bleich, die Muskulatur zart, das Fettpolster wenig ausgebildet.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		4 4/12 Jahre
LA:	(89 cm)	2 3/12 Jahre
GA:	(9,4 kg)	11 Monate
KU:	(64 cm)	10 Monate
KA:	carpal:	1 6/12 Jahre
	ulnar:	2 8/12 Jahre.

Auch wenn der Kopfumfang objektiv gesehen für die Länge zu klein war, erschien der Hirnschädel im Vergleich zu dem zarten Körper und kleinen Gesicht zu groß. Das Kinn war klein und zurückliegend, das Gesicht dreieckig. Der Mund hatte die Form eines umgekehrten V. Der Gaumen war hoch, die Augen standen antimongoloid, links mehr als rechts. Die Ohren waren klein und undifferenziert, tiefsitzend. Das Milchgebiß bestand aus kleinen hypoplastischen Zähnchen. Der Haaranstrich war occipital invers. Es bestand ein Strabismus divergens alternans mit Vertikalabweichung und ein Schiefhals, die Drehung nach links war nur eingeschränkt möglich. Außerdem bestand ein Epicanthus, ein Hypertelorismus, eine Brachy- und Klinodaktylie V beidseits und eine 4-Fingerfurche beidseits.
Am Skelett fand man eine rechtskonvexe Skoliose, Trichterbrust und Rippenbuckel. Das linke Bein war länger als das rechte, die rechte Darmbeinschaufel kleiner als die linke. Für eine Hüftluxation oder Hüftgelenkdysplasie bestand kein Anhalt. Die Asymmetrie der Beine hatte einen Beckenschiefstand zur Folge. Außerdem bestand eine leichte Gesichtsasymmetrie, die linke Gesichtshälfte war größer als die rechte.
Die Messung der Hautfaltendicke ergab:

Tricepsfalte	re 6,4 mm	li 7,2 mm
Scapulafalte	re 4,2 mm	li 5,0 mm
Crista iliaca	re 5,2 mm	li 6,0 mm
Summe:	16,2 mm	18,6 mm

Verglichen mit dem Altersdurchschnitt liegt die Fettfaltendicke rechts auf der 10er Percentile, links auf der 25er Percentile, damit ist das Kind unterernährt, verglichen mit Kindern sowohl entsprechenden Alters als auch Längenklasse.
Die Stimme war piepsig. Der Junge hatte ein Analgrübchen, kleine epifasziale Leistenhoden und eine Hypospadia penioscrotalis mit der Urethraöffnung an der Peniswurzel.

Die Operation der Hypospadie sollte hinausgeschoben werden, solange der Junge keine Schwierigkeiten bei der Miktion hat.

Die Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen der Mundschleimhaut erbrachte einen normalen Befund mit dem Karyotyp eines normalen Jungen, 46/XY, ohne verwertbare numerische oder strukturelle Aberrationen.

Der Insulintest ergab einen normalen Anstieg des Wachstumshormons bei einer etwas erhöhten Insulinempfindlichkeit:

	nü:	20'	30'	60'	90'	120'	180'
BZ mg %	82	31	46	55	61	80	66
WH ng/ml	8,7		33,0	36,5	7,7	4,6	

Der Ventrikeldefekt wurde verschlossen, als der Junge 4 7/12 Jahre alt war. Die Mutter bemerkte nach der Operation wenig Veränderungen, jedoch war das Kind lebhafter und weniger ermüdbar.
Im Alter von 6 5/12 Jahren hatte das Kind folgende Körpermaße:

CA:		6 5/12 Jahre
KL:	(103 cm)	4 Jahre
KG:	(12,5 kg)	2 4/12 Jahre
KU:	(49 cm)	3 Jahre.

Der Kopfumfang war objektiv bezogen auf die 50er Percentile des Längenalters um 2 cm zu klein und liegt unter der 3er Percentile, trotzdem wirkte der Kopf für das kleine Gesicht und den kleinen Körper zu groß und erweckte den Eindruck eines Hydrocephalus. Der Patient erschien aufgeweckt, durch die Sprachschulung hatte sich die Sprache deutlich gebessert. Die nach Greulich und Pyle errechnete Wachstumsprognose ergab 148 cm.

Wir begannen eine Therapie mit hohen Dosen von Wachstumshormon (5 x 4 mg/Woche).

Körpermaße und Entwicklungsalter nach 1 1/2 Jahren Therapie:

CA:		7 9/12 Jahre
KL:	(116,8 cm)	6 Jahre
KG:	(17,5 kg)	4 6/12 Jahre

Das Kind war in 1 1/2 Jahren um 13,8 cm gewachsen, das ist mehr als der Wachstumsgeschwindigkeit der Altersgruppe entspricht. Die nun prognostizierte Endlänge ergibt 157 cm, damit ist ein Endlängenzuwachs von 9 cm gewonnen. Wir werden die Therapie weiterführen.

Röntgenbild der linken Hand
Fall 6 im Alter von 2 2/12 Jahren

Fall 7 M. P.,m, geb. 17. 8. 71

Familienanamnese:

Beide Eltern sind zu klein. Die Mutter ist 150 cm groß, der Vater 153 cm. Die bei der Geburt des Patienten 22 Jahre alte Mutter hatte im Jahre zuvor einen Abort, den Zeitpunkt kann sie nicht angeben. Die um 1 Jahr jüngere Schwester des Patienten ist 2 Wochen vor dem errechneten Termin mit 2350 g zur Welt gekommen und normal groß.

Gravidität:

Über die Schwangerschaft kann die Mutter nur wenig berichten. Sie sei sehr nervös gewesen, Medikamente habe sie keine genommen.

Geburt:

Das Kind wurde, ebenso wie die jüngere Schwester, 2 Wochen vor dem errechneten Termin geboren. Die Fruchtblase war frühzeitig, 20 Tage vor der Geburt, gesprungen. Die Plazenta und die Nabelschnur wiesen keine Besonderheiten auf. Das Fruchtwasser war klar.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

LA: (44,5 cm) 33. Woche intrauterin
GA: (2000 g) 33. Woche intrauterin

Über den Kopfumfang liegen keine Angaben vor.
Gleich nach der Geburt hatte der Junge einen Apgarwert von 10, wurde aber nach 11 Tagen mit Ateminsuffizienz, Cyanose, Erbrechen, Ödemen und "Unreife" in die Kinderklinik verlegt. Dort wurde eine Respirationsstörung auf Grund einer Nahrungsaspiration und eine Lungengefäßstauung festgestellt. Es wurde die Verdachtsdiagnose eines Ventrikelseptumdefekts gestellt. Über allen Ostien war ein systolisches Geräusch zu hören. Im EKG sah man eine Repolarisationsstörung. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte ein verbreitertes Herz, die Lunge war gestaut. Das Kind wurde in regelmäßigen Abständen zur cardiologischen Kontrolle einbestellt und mit Lanicor behandelt.

Verlauf:

Von Anfang an hatte das Kind Trinkschwierigkeiten, die sich im Alter von drei Monaten besserten. Der Appetit war immer schlecht, das Kind aß wenig und war blaß.
Es zeigte sich eine hohe Infektanfälligkeit mit rezidivierender Balanitis und Proteuspyurie, häufigen fieberhaften Infekten wie Pneumonie, Otitis und Tonsillitis. In den ersten zwei Lebenswochen war der Junge um 1 cm gewachsen und hatte 190 g zugenommen. Der Kopfumfang betrug 33 cm und war damit gegenüber dem Durchschnitt bezogen auf Länge um 1 cm zu groß, bezogen auf das Alter um 2 cm zu klein. Die große Fontanelle war im Niveau, 3 cm mal 3 cm. Die statische Entwicklung verlief leicht verzögert. Mit 15 Monaten begann der Junge mit Unterstützung zu laufen, und mit 18 Monaten konnte er frei laufen. Die geistige Entwicklung verlief altersentsprechend, mit 2 Jahren konnte das Kind Sätze bilden, war munter und aufgeweckt.

Mit 1 1/4 Jahren wurde das Kind mit hohem Fieber bis zu 40° C, Husten und Schnupfen stationär aufgenommen. Das Längenwachstum und das Gewicht waren nach wie vor retardiert. Die Fontanelle war noch für eine Fingerkuppe einlegbar. Ein Silver-Russell-Syndrom wurde angenommen und verschiedene Untersuchungen zum Ausschluß anderer Minderwuchsformen durchgeführt.

Der Insulintest ergab normale Blutzuckerwerte und einen normalen Anstieg des Wachstumshormons. Der Rastinontest erbrachte ebenso normale Werte.
Insulintest:

	nü:	15'	20'	30'	60'	90'	210'
BZ mg %	69	51		81		78	78
WH ng/ml	10,0		29,43	12,21		10,46	9,69

Der ACTH-Test erbrachte erniedrigte Werte. Die Ausscheidung der Cortisonmetaboliten war etwas erniedrigt:

ACTH-Test:

Cortisol im Plasma vor ACTH-Gabe:	12 µg %
4 h nach ACTH-Gabe:	18 µg %
17-Ketosteroide:	0,5 mg/die
17-OH-Corticosteroide:	0,5 mg/die

Im Aminosäurenchromatogramm war die Histidinausscheidung vermehrt, bei einer Kontrolle normal.

Wiedervorstellung im Alter von 2 Jahren.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		2 Jahre
LA:	(80 cm)	16 Monate
GA:	(9 kg)	11 Monate
KU:	(48,5 cm)	20 Monate
KA:	carpal:	4 6/12 Jahre
	metacarpal:	1 Jahr

Am proximalen Ende des Metacarpals II findet sich eine unvollständige Pseudoepiphysenbildung. Eine wesentliche Osteoporose bestand nicht.

Klinisch und cardiologisch war das Kind unverändert. Der Verdacht eines rechts-links-Shunts auf Vorhof- oder Ventrikelebene bestand. Auf eine Herzkatheteruntersuchung wurde verzichtet, da das Kind sehr zart war. Eine Herzkatheteruntersuchung sollte zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden. Das Kind erhielt drei mal täglich drei Tropfen Lanicor.

Der klinische Befund ergab: munteres, mageres Kind mit zarter Muskulatur und zartem Skelettsystem, wenig ausgeprägtes Fettpolster.

Die Kaliperuntersuchung der Fettfaltendicke ergab:
5,0 + 3,4 + 3,2 mm = 11,6 mm beidseits.

Für ein Kind mit zwei Jahren wäre eine Fettfaltensumme von 20,1 mm die Norm.

Der Hirnschädel ist im Vergleich zum Gesichtsschädel groß. Das Gesicht hat durch eine breite Stirn und ein kleines zurückliegendes und spitzes Kinn eine dreieckige Form. Die

Nase ist breit, das Philtrum aufgeworfen, der Mund hat die Form eines umgekehrten V. In dem unvollständigen Milchgebiß sind die oberen Schneidezähne zusammenhängende Doppelzähne. Der Gaumen ist hoch, die Ohren klein und tief ansetzend, wenig differenziert. Die obere Helix des rechten Ohres ist umgeknickt und klappt herunter. Die Hände sind unauffällig, die 2. und 3. Zehe sind hoch angesetzt. Eine Asymmetrie konnte nicht festgestellt werden. Beidseitig bestand ein Leistenhoden, das Scrotum war von normaler Größe, der Penis lang. Die Hoden waren hypoplastisch und von weicher Konsistenz.
Die 17-Oxo-Steroide wurden fraktioniert bestimmt, die Werte waren erniedrigt:

Androsteron:	68 µg/die	(n = 100 µg/die)
Aetiocholanolon:	117 µg/die	(n = 200 µg/die)
DHA:	8 µg/die	(n = 10 µg/die)

Im Alter von 3 4/12 Jahren bot das Kind das Bild eines aufgeweckten und intelligenten Jungen und war etwas vorlaut und frech.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		3 4/12 Jahre
KL:	(90 cm)	2 3/12 Jahre
GA:	(10 kg)	12 Monate
KU:	(51 cm)	4 Jahre
KA:	carpal:	9 Monate
	metacarpal:	2 Jahre.

Fall 8 H. S.-S.,f, geb. 8. 3. 75

Familienanamnese:

Die Familienanamnese ist frei von Minderwuchs oder hormonellen Störungen. Die Eltern sind normal groß. Die Patientin ist das erste und bisher einzige Kind.

Gravidität:

Die Schwangerschaft verlief unauffällig. Blutungen, Medikamente werden verneint, ebenso Erbrechen und Infekte. Die Mutter fühlte sich wohl während der Schwangerschaft. Sie sei nicht sehr dick gewesen.

Geburt:

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA: Geburt zum Termin

LA: (44 cm) 33. Woche intrauterin

GA: (1820 g) 32. Woche intrauterin.

Über Kopfumfang, Plazenta und Eihäute liegen keine Angaben vor. Der Apgarwert betrug 9 nach einer Minute. Das Kind schrie kräftig, hatte lebhafte Spontanbewegungen. Der Muskeltonus war normal, die Subcutis nur mäßig entwickelt. Das Kind hatte alle Reifezeichen, der Reflexstatus war normal.
Auffallend war ein Makrocephalus mit kleinem dreieckförmigen Gesicht. Das Röntgenbild des Schädels zeigte keine Mißbildungen, abgesehen von einer Disproportion zwischen Gehirn und Gesichtsschädel. Die große Fontanelle zeigte keine Besonderheiten. Hand und Fuß rechts erschienen kleiner als links.

Verlauf:

Das Kind wurde zunächst im Incubator aufgezogen, wo es die ersten beiden Tage noch Sauerstoff erhielt. Zunächst wurde es noch mit Glucose gefüttert, ab dem 2. Tag trank es bereits selbst und erhielt Nestle-Frühnahrung. Am 4. Tag sank der Calciumspiegel auf 3,25 mval/l, deshalb erhielt das Kind täglich zwei mal 1 ml Ca-Sandoz. Am 3. Tag entwickelte sich eine Hyperbilirubinämie von 11,4 mg %,

so daß mit einer Phototherapie begonnen wurde. Nach 24-stündiger Bestrahlungsdauer hatte sich der Wert wieder normalisiert. Ab dem 21. Tag wurde mit einer Eisensubstitution begonnen, und ab dem 8. Lebenstag mit 2 mal 1000 E Vigorsan, nachdem es schon am 2. Tag 3 mal 1 Tropfen Protovita bekommen hatte.
Das Kind nahm trotz ausreichender Kalorienzufuhr nur langsam an Gewicht zu.
Im Alter von 4 Monaten kam die kleine Patientin in unsere Sprechstunde.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		4 Monate
KL:	(55 cm)	2 Monate
GA:	(3600 g)	1 Monat
KU:	(40 cm)	4 Monate
KA:	keine Ossifikationskerne	

Die Muskulatur und das Skelettsystem waren zart. Das Fettgewebe war nur spärlich entwickelt.
Der linke Wadenumfang war 1,5 cm mehr als der rechte:
links 12,5 cm
rechts: 11,0 cm.
Die Fettfaltenbestimmung erbrachte ebenfalls verschiedene Ergebnisse für rechts und links:
Fettfaltensumme links: 26,9 mm
Fettfaltensumme rechts: 25,2 mm.

Das Gesicht war typisch: großer Hirnschädel mit Balkonstirn, kleiner Gesichtsschädel mit kleinem dreieckförmigem Gesicht, kleines spitzes, zurückliegendes Kinn, nach unten gezogene Mundwinkel, dadurch, daß die äußeren oberen Lippen die unteren überdeckten. Weiterhin bestand eine Gesichtsasymmetrie. Die Kiefer waren hypoplastisch, der Gaumen hoch. Die Ohren waren wenig differenziert und tiefsitzend. Die Fontanelle war noch nicht geschlossen und 2,5 mal 2,5 cm weit. An der rechten Hand fielen eine Klino- und Brachydaktylie V auf. Die Augen waren, abgesehen von einem bestehenden Epicanthus, unauffällig.

Das Kind war munter, aufgeweckt und erschien hinsichtlich seiner geistigen Entwicklung normal. Statisch war es retardiert, es konnte nur den Kopf heben.
Im Röntgenbild der unteren Extremitäten zeigte sich eine unterschiedliche Länge der Röhrenknochen:
Femurschaft links: 9,5 cm
rechts: 9,1 cm
Tibiaschaft links: 7,5 cm
rechts: 7,3 cm
Das ergibt eine Differenz von 0,6 cm.
Der linke Fuß, gemessen an den Weichteilen, war 0,5 cm länger als der rechte.
Die Knochenkernentwicklung von Tibia, Femur distal und proximal war rechts weniger entwickelt als links.
Auf dem Röntgenbild der linken Hand waren noch keine Ossifikationskerne sichtbar.
Da das Kind bisher nur in ambulanter Behandlung war, konnten noch keine Hormonuntersuchungen durchgeführt werden.

Fall 9 K-P. K.,m, geb. 30. 4. 69

Familienanamnese:

Die Familienanamnese ist unauffällig. Kleinwuchs oder Krankheiten mit Mißbildungen sind in der Familie nicht bekannt.
Die Mutter, die bei der Geburt des Kindes 19 Jahre alt war, ist mit 45 kg bei einer Größe von 168 cm sehr grazil. Der Vater ist 183 cm groß und mit 87 kg recht kräftig.

Gravidität:

Infektionskrankheiten, Medikamente, Röntgenstrahlen, Blutungen während der Schwangerschaft werden verneint. Im 4. und 5. Monat sei morgentliches Erbrechen aufgetreten.

Geburt:

Den Termin der letzten Blutung vor der Schwangerschaft kann die Mutter nicht mehr angeben. Sie meint, das Kind sei zu früh geboren.
Die Geburt erfolgte spontan und komplikationslos aus erster Schädellage.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA: Geburt, Graviditätsdauer nicht sicher feststellbar

LA: (44 cm) 32. Woche intrauterin
GA: (2000 g) 32. Woche intrauterin
KU: (31 cm) 33. Woche intrauterin.

Die Plazenta war vollständig. Weitere Angaben über die Plazenta liegen nicht vor. Das Kind erschien lebensfrisch. Eine Cyanose und eine Facialisparese links fielen auf.

Verlauf:

Am 2. Tag wurde das Kind in die Kinderklinik verlegt. Es bestand eine Trinkschwäche. Die gefütterte Nahrung wurde aus Mund und Nase wieder erbrochen. Man stellte

einen abgeflachten Gaumenbogen und eine Abweichung des Zäpfchens nach rechts fest. Das Kind wurde über eine Magensonde mit Tee und Humana O ernährt.
Die linke Nasolabialfalte war verstrichen, der linke Musculus Sternocleidomastoideus war in seinem unteren Drittel verdickt, es bestand ein Schiefhals mit Drehung nach rechts. Außerdem fiel eine abnorme Haltung der linken Schulter auf mit einer mangelhaften Außenrotation und eine fast fehlende Supination der linken Hand. Der linke Fuß fand sich ausschließlich in Supinationsstellung. Es wurde Krankengymnastik verordnet.
Im Alter von einem Monat wog das Kind immer noch 2000 g, es hatte noch nicht an Gewicht zugenommen. Der Kopfumfang entsprach mit 33,5 cm der Länge von 47 cm.
Als das Kind 1 3/4 Jahre alt war, wurde ein Ventrikelseptumdefekt vermutet. Ein Schwirren im 4. ICR links und ein 3-4/6° lautes, rauhes Systolicum fielen auf. Cyanose und Dyspnoe bestanden nicht.
Eine Herzkatheteruntersuchung mit Indikatorverdünnung und ein Angiocardiogramm 1 Jahr später ergaben keinen Anhalt für einen Ventrikelseptumdefekt. Es wurde eine funktionelle hypertrophische Subaortenstenose mit muskulärer Infundibulumstenose des rechten Ventrikels festgestellt, was ohne therapeutische Konsequenzen blieb.
Mit drei Jahren wurde der Junge wegen Encephalitis in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert, außerdem bestand eine Bronchopneumonie. Das Kind befand sich in einem schlechten Allgemeinzustand. Der Ernährungszustand war ausreichend, das Fettpolster dürftig. Das Bewußtsein war getrübt, der Muskeltonus schlaff, die Reflexe nur schwach auslösbar. Der Rachen war eng, das Kind verschluckte sich leicht. Das EEG ergab einen schwer allgemein unspezifisch pathologischen Befund, wie man es bei schweren cerebralen Schäden und Encephalitis findet.
Nach zwei Wochen besserte sich der Befund und nach drei Wochen fand man nur noch beschleunigte Grundaktivität.
Das Röntgenbild ergab einen unauffälligen Hirn- und Ge-

sichtsschädel ohne intracranielle Verkalkungen und ohne Anhalt für einen cerebralen Schaden.
Ein Bühler-Hetzer-Kleinkindertest ergab bei einem chronologischen Alter von 3 Jahren ein Entwicklungsalter von 1 Jahr und 9 Monaten.
Das Knochenalter war um 1 Jahr retardiert. Das Kind hatte eine Unterlänge von 8 cm und ein Untergewicht von 2 kg. Schon 5 Monate später wurde das Kind erneut eingeliefert. Es bestand Meningismus, Nackensteifigkeit, die Reflexe waren vermindert, der Turgor reduziert. Im Liquor fanden sich 2424/3 Zellen, vorwiegend Segmentkernige.
Das EEG ergab leichte unspezifische Allgemeinveränderungen im Sinne einer Meningitis. Unter einer Therapie von Binotal, Refobacin, Bactisubtil und Tanderil war das Kind innerhalb von 8 Tagen beschwerdefrei.
Im Alter von 4 4/12 Jahren kam das Kind erneut zur Herzdiagnostik. Es war klein und zart. Mit 12,3 kg war es für seine Länge von 95,5 cm um 2 kg untergewichtig und um 12 cm verglichen mit dem Altersdurchschnitt zu klein. Mit 48,5 cm Kopfumfang war das Kind leicht mikrocephal. Das Knochenalter war nicht dissoziiert, aber mit 2 8/12 Jahren retardiert. Das Kind war leicht ablenkbar und unkonzentriert, es begriff langsam, sprach undeutlich und näselte. Außerdem bestand multiples Stammeln, weshalb eine Sprachschule empfohlen wurde.
Das Gesicht hatte eine dreieckige Form mit kleinem spitzen Kinn, kleinem Mund. Die Zähne waren hypoplastisch und auffallend kariös. Der Gaumen war hoch und eng, es bestand eine Restparese des linken Mundwinkels (Facialis-, Hypoglossus- und Glossopharyngeusparese), was wohl auch der Grund für das multiple Stammeln war und vielleicht die Folge eines Geburtstraumas ist. Sonst war das Kind neurologisch unauffällig. Das Kind hatte eine Hühnerbrust und ein Knötchen am Ansatz der 5. Rippe links, außerdem einen cubitus valgus links. Wegen des bestehenden Strabismus convergens rechts mußte der Junge eine Brille tragen. Das rechte Ohr war undifferenziert, ohne

Läppchen, abstehend mit eingerollter Helix. Die Hoden waren deszendiert, weich und schlaff. Über dem Herzen fand sich nach wie vor ein tastbares Schwirren, ein systolisches Geräusch mit punctum max. über dem Erb'schen Punkt, fortgeleitet in die Carotiden und den Rücken, mit einer Stärke von 3/6°. Die Herzkatheteruntersuchung erbrachte keine Befundänderung im Vergleich zur letzten Untersuchung. Die statische Entwicklung war verzögert verlaufen, das Kind war geistig retardiert. Eine Asymmetrie konnte nicht festgestellt werden. Die Untersuchung der Hautfettfaltendicke erbrachte eine Fettfaltensumme von 12,6 mm. Für das Alter wäre eine Summe von 20,8 mm, für die Länge eine Fettfaltensumme von 22,8 mm die Norm.
3 Monate später wurde ein ACTH-Test durchgeführt und die Spontanausscheidung der Cortisolmetaboliten gemessen:

17-Ketosteroide: 1,1 mg/die
17-OH-Corticosteroide: 1,1 mg/die.

ACTH-Test:

Cortisol im Plasma vor ACTH-Gabe: 6 ng/ml
Cortisol im Plasma nach ACTH-Gabe: 26 ng/ml

Die Spontanausscheidung der Cortisolmetaboliten liegt im Normbereich, der ACTH-Test erbrachte ein normales Ergebnis.

Die Chromosomenanalyse erbrachte einen normalen Befund ohne verwertbare numerische oder strukturelle Aberration.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:	Geburt	
KL:	(44 cm)	32. Woche intrauterin
KG:	(2000g)	32. Woche intrauterin
KU:	(31 cm)	33. Woche intrauterin
CA :		9/12 Jahre
KL:	(47 cm)	35. Woche intrauterin
KG:	(2000 g)	32. Woche intrauterin
KU:	(33,5 cm)	35. Woche intrauterin
CA:		4 4/12 Jahre
KL:	(95,5 cm)	3 Jahre
KG:	(12,3 kg)	2 Jahre
KU:	(48, 5 cm)	2 Jahre
KA:		2 8/12 Jahre

Fall 10 G. K.,f, geb. 29. 5. 70

Familienanamnese:

Die Mutter, die bei der Geburt der Patientin 35 Jahre alt war, ist 155 cm groß, der Vater 160 cm.
Das erste Kind, die um drei Jahre ältere Schwester der Patientin, leidet seit der Neugeborenenzeit an fokal betonten cerebralen Krampfanfällen, deren Genese unklar ist. Toxoplasmose, Listeriose und WaR waren negativ. Es wird eine Gehirnblutung oder eine Aminosäurenstoffwechselstörung als Ursache vermutet. Trotz antikonvulsiver Behandlung setzten sich die Anfälle bis ins dritte Lebensjahr fort. Von da an war das Kind unter Mylepsin anfallsfrei. Es ist ein mäßig dystrophes, antriebsarmes Kind, das mit 5 Jahren nur mühsam schwankend an der Hand laufen konnte und noch nicht sprechen konnte, sondern nur stereotype Laute von sich gab und undeutlich ein paar Worte sagte. Eine Hypomimie war auffällig.
Die dritte Schwangerschaft endete mit einem Abort in der 22. Woche. Der abgestorbene männliche Fetus war mit 8,5 cm Länge viel zu klein und mazeriert. Die Plazenta war normal differenziert mit hämorrhagischer Dezidua.
Die Patientin ging aus der zweiten Schwangerschaft hervor.

Gravidität:

Über die Schwangerschaft ist nichts bekannt.

Geburt:

Eine Woche vor dem errechneten Termin traten leichte Blutungen auf, keine Wehen, die Blase stand.
Das Kind wurde zum Termin, spontan aus I. HHL geboren. Das Fruchtwasser war dick und grün, die Menge normal. Die Plazenta löste sich schon während der Austreibungsperiode und folgte einzeitig dem Kind. Sie zeigte ausgeprägte Kalzifikationen.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA: Geburt zum Termin
KL: (41 cm) 31. Woche
KG: (1600 g) 31. Woche
KU: (31,5 cm) 33. Woche
Fontanelle: 4 x 4 cm.

Das Kind war asphyktisch, Apgarwert 3. Es wurde reanimiert und abgesaugt, nach drei Minuten war die Atmung hergestellt und nach 6 Minuten regelmäßig.
Das Kind wurde in die Kinderklinik verlegt.

Verlauf:

14 Tage lang benötigte das Kind Sauerstoff, es wurde über eine Sonde mit entrahmter Frauenmilch und Prodiäton ernährt. Dann trank es selbständig.
Am 4. Lebenstag trat ein kurzfristiger tonisch-klonischer Krampfanfall auf. Wiederholt Krämpfe, auch BNS-Krämpfe. Es bestand eine muskuläre Hypertonie der Beine mit einem Adduktorenspasmus. Eine Hirnatrophie wurde vermutet. Im 2. ICR links wurde ein Systolicum auskultiert und eine Stenose am Ausgang der linken Pulmonalarterie und eine partielle Fehlmündung mit einer Minderdurchblutung der Lunge festgestellt. Es bestand eine gleichbleibende allgemeine Cyanose, außerdem eine normochrome Anämie.

Im Alter von einem Jahr wurde das Kind erneut stationär aufgenommen. Es war blaß und cyanotisch, apathisch und somnolent, ein Kontakt war nicht herstellbar. Es erbrach, versank immer mehr in Bewußtlosigkeit und krampfte, Fieber bestand nicht. Trotz einer Therapie mit Myleran und Mogadan waren wiederholt tonisch-klonische Krämpfe mit Rechtsbetonung und zeitweise Blickkrämpfe nach rechts oben aufgetreten. Eine Dosiserhöhung blieb ohne Erfolg, und auf eine begonnene ACTH-Kur verschlechterte sich der Befund. Das Kind erhielt dann Urbason, woraufhin sich eine Besserung der Krampfpotentiale im EEG zeigte. Das Kind war vitaler, zugewandter und kon-

taktfreudiger.
Der Muskeltonus des Stammes links war erhöht, weshalb das Kind in einer linksconkaven Haltung lag. Außerdem bestand immer noch ein Adduktorenspasmus. Das Kind war stark psychomotorisch retardiert, es besaß keine statische Fähigkeiten, die Kopfkontrolle war mangelhaft, es bestanden Hyperkinesien.
Der Hautturgor war erniedrigt, die Haut trocken und spröde, das Haar dünn. Das Fettpolster war nur mäßig ausgebildet. Es fiel ein großer Hirnschädel auf, der Gesichtsschädel war klein und asymmetrisch, die linke Hälfte war verkürzt. Das Röntgenbild zeigte deutlich die Proportionsverschiebung zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Im Bereich des Hinterhauptes waren die Impressiones digitatae vermehrt. Druckzeichen bestanden nicht, die Sella war unauffällig. Die Form des Gesichts war dreieckig, der Mund war klein und hatte die Form eines umgekehrten V. Der Gaumen war hoch und spitz. Es bestand eine Asymmetrie: die linke Seite, gemessen an Armen und Beinen, war 2,5 cm kürzer als die rechte, die linke Hüftgelenkspfanne im Röntgenbild war kleiner als die rechte. Der Ossifikationskern des rechten Femur war weiter entwickelt als der des linken. Wegen der Asymmetrie und der Hypertonie wurde Krankengymnastik verordnet.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		1 Jahr
KL:	(65 cm)	6 Monate
KG:	(6 kg)	4 Monate
KU:	(43 cm)	7 Monate

KA: entspricht einem Neugeborenen, es sind noch keine Handwurzelkerne entwickelt.

Die Fontanelle ist 4 x 4 cm weit.
Es bestand eine Lippencyanose. Über allen Ostien wurde ein systolisches Geräusch auskultiert. Ein Ventrikelseptumdefekt mit Pulmonalstenose und Hypertonie wurde vermutet. Bei einer weiteren stationären Aufnahme wegen

erneut auftretenden Krämpfen im Verlauf eines fieberhaften Infekts wurden verschiedene Untersuchungen zur Minderwuchsdiagnostik durchgeführt:

Insulintest:

	nü:	30'	40'	60'	90'	120'
BZ mg %	71	38	56	53	73	71
Cortisol µg %	24			24		28
WH ng/ml	0,7				13,7	

Der Insulintest ergibt eine normale Blutzuckerkurve und einen ausreichenden Anstieg des Wachstumshormons.

ACTH-Test:
Ein ACTH-Test konnte nicht durchgeführt werden, da das Kind wegen der Krämpfe unter einer Urbasontherapie stand. Bei einer Untersuchung der Aminosäurenausscheidung im AS-Chromatogramm waren Alanin, Glutaminsäure und Glutanin-NH_2 erhöht gewesen, bei Kontrolle 2 und 4 Monate später fanden sich normale Werte.

Im Alter von 2 5/12 Jahren wurde das Kind wieder vorgestellt.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		2 5/12 Jahre
KL:	(81,5 cm)	18 Monate
KG:	(8100 g)	8 Monate
KU:	(45 cm)	10 Monate

Der Kopfumfang, der bei der Geburt bezogen auf die Länge zu groß war, wuchs nicht mehr mit. Nun lag der Kopfumfang bezogen auf das Längenalter auf der 3er Percentile, bezogen auf das chronologische Alter darunter. Subjektiv gesehen bestand jedoch noch immer eine Disproportion zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Die große Fontanelle war noch immer nicht geschlossen. Der Kopf wurde anhaltend nach links gewandt gehalten. Es bestand eine mimische Starre, kaum Spontanmotilität, die Kopfkontrolle fehlte, das Kind fixierte nicht, reagierte aber auf Geräusche. Die Pupillenreaktion war erhalten. Es wurden einzelne blitz-

artig durchschießende Beugekrämpfe mit Kopfwerfen nach rechts beobachtet, insgesamt drei mal im Abstand von 20 bis 30 Sekunden. Das Kind war bettlägrig, besaß keine statischen Fähigkeiten und starb im Alter von drei Jahren.

Fall 11 O. K.,m, geb. 29. 3. 75

Familienanamnese:

Die Eltern sind normal groß. Die Mutter war bei der Geburt des Patienten, ihres ersten Kindes, 21 Jahre alt. In der Familie ist kein Minderwuchs bekannt.

Gravidität:

Die Schwangerschaft verlief zunächst unauffällig. Die letzte Blutung war am 8. 7. 74, der errechnete Termin der 15. 4. 75. Demnach wurde das Kind in der 37./38. Woche geboren.

Geburt:

Die Mutter hatte in der Spätschwangerschaft eine Blutung durch eine vorzeitige Lösung der Plazenta. Die Herztöne waren vor der Geburt langsam mit einer Frequenz von 60 bis 80 über 15 Minuten.
Das Fruchtwasser war blutig, die Nabelschnur normal. Das Plazentagewicht betrug nur 260 g.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA:	Geburt	38. Woche
KL:	(45 cm)	32. Woche intrauterin
KG:	(1380 g)	31. Woche intrauterin
KU:		

Verlauf:

Das Kind wurde mit der Transportcouveuse in die Kinderklinik gebracht und mit Sauerstoff beatmet. Es bestand bei einem Apgarwert von 2 Apgarpunkten nach einer Minute und von 7 nach 5 Minuten eine postnatale Asphyxie. Mit 1,5 mval Natriumbicarbonat wurde eine bestehende Acidose ausgeglichen. Die Reifezeichen entsprachen einem Kind aus der 38. Woche: die Fingerkuppen überragten die Nägel. Die Fältelung der Fußsohle und Hände war nicht ganz vollständig, der Mamillendurchmesser betrug 9 mm. Die Ohrknorpel waren angelegt, doch noch weich. Die Dorsalflexion der Füße war normal möglich. Der Hoden rechts war deszendiert, links nicht tastbar. Es bestand eine

Hypospadie. Die Nasenatmung war behindert, der Choanaleingang war nur ein schmaler Spalt. Die Nasenspitze, die bogenförmig zur Oberlippe verlief, wurde hochgebunden, Otriven wurde in die Nase geträufelt, danach war die Atmung besser.
Das hypotrophe Neugeborene blieb bis zum 32. Lebenstag im Incubator. Es hatte verschiedene dysplastische Zeichen: tiefsitzende dysplastische Ohren, hoher Gaumen, kleine Nase, ausgeprägte Hypospadie. Der Kopf erschien groß im Gegensatz zu dem kleinen dreieckförmigen Gesicht. Die Stirn war vorgewölbt, mit breitem biparietalem Durchmesser. Das Kinn war klein, spitz und zurückliegend. Der Mund hatte die typische Konfiguration eines umgekehrten V mit hohem aufgeworfenem Philtrum. Es bestand eine Gesichtsasymmetrie, die rechte Gesichtshälfte war größer als die linke. Auch das Gaumensegel zeigte eine Asymmetrie, wodurch Schluckschwierigkeiten entstanden, die die Fütterung erschwerten. Weiterhin bestand eine Asymmetrie der Extremitäten: der linke Arm und das linke Bein waren kürzer als auf der rechten Seite. Das Kind lag in linksconvexer Körperhaltung. Die untere BWS war kyphotisch verkrümmt, die Ellbogengelenke zeigten eine mäßige Kontraktur. Im Alter von 5 Wochen besaß das Kind noch keine Kopfkontrolle.
Die Chromosomenanalyse erbrachte ein normales Ergebnis, den Karyotyp 46/XY, ohne verwertbare numerische und strukturelle Aberration.

Immunglobuline, Aminosäurenausscheidung und Guthrietest zeigten normale Ergebnisse. Auch ophthalmologisch bestand kein auffälliger Befund.
Das Röntgenbild des Schädels zeigte eine Vorwölbung der linken Temporalschuppe. Die Glabella war relativ klein, sonst unauffällig. Es bestand eine Hypoplasie der 6. und 10. Rippe.
Mit 9 Wochen war die Kopfkontrolle im Sitzen und in Bauchlage gut, beim Hochziehen unzureichend. Das Kind stützte sich in Bauchlage ab, wobei es den rechten Unterarm ge-

streckt und den linken angezogen hatte. Das Kind begann zu fixieren.
Bei einer neurologischen Untersuchung im Alter von drei Monaten ergab sich folgender Befund:
Seitendifferenter Tonus von Rumpf und Nacken, Gesicht nach rechts gewandt. Der Nackentonus ist außerdem erhöht, woraus eine opisthotone Kopfhaltung resultiert. Durch die Tonuserhöhung der rechten Rumpfseite erhält die Wirbelsäule eine linksconvexe scoliotische Haltung. Der Extremitätentonus ist, abgesehen von einem erhöhten Adduktorentonus, normal.
Die Sehnenreflexe sind lebhaft, die Reizschwelle ist erniedrigt, jedoch keine pathologischen Reflexe.

Im Oktober 1975 wurde das Kind erneut vorgestellt:
Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		6 Monate
KL:	(56,5 cm)	2 Monate
KG:	(4500 g)	2 Monate
KU:	(39 cm)	2 Monate

Der Kopf erschien für den übrigen Körper zu groß durch den im Verhältnis zu dem kleinen Gesichtsschädel großen Hirnschädel. Die Fontanelle war noch weit.
Untersuchungen zum Ausschluß einer Stoffwechsel- oder Systemerkrankung wurden bislang nicht durchgeführt.

Fall 12 H. B.,m, geb. 21. 4. 72

Familienanamnese:

In der Familie ist kein Minderwuchs bekannt. Die Mutter ist 165 cm groß, der Vater 175 cm. Der Patient ist bisher das einzige Kind. Die Kinder der Geschwister und Neffen sind alle normal groß.

Gravidität:

Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Keine Medikamente, keine Blutungen, kein Infekt.

Geburt:

Die Geburt erfolgte zum Termin.

KL: (49 cm) 38. Woche
KG: (2100 g) 33. Woche

Der Kopfumfang ist nicht bekannt. Die Körperlänge entspricht einem zum Termin geborenen Neugeborenen. Von der Länge her gesehen besteht kein intrauteriner Zwergwuchs. Die weiteren Merkmale jedoch sind ganz typisch für das Silver-Russell-Syndrom.

Verlauf:

Das Kind gedieh schlecht, hatte keinen Appetit und trank nicht. Es verbrachte die ersten Tage in Split/Jugoslawien im Krankenhaus.
Die weitere Entwicklung verlief, abgesehen von dem ausgeprägten Wachstumsrückstand, altersentsprechend.
Sitzen mit 9 Monaten
Laufen mit 15 Monaten
Sprechen mit 2 Jahren
Fontanellenschluß im Alter von einem Jahr.

Befund im Alter von 3 3/12 Jahren:

KL: (86 cm) 2 Jahre
KG: (9,8 kg) 1 Jahr
KU: (49 cm) 2 Jahre
KA: carpal: 1 Jahr
ulnar: 18/12 Jahre.

Der Kopfumfang war, bezogen auf die Länge, normal, trotzdem wirkte der Kopf für das kleine Gesicht und den kleinen Körper viel zu groß. Die Stirn war hoch und breit und vorgewölbt. Der Hirnschädel war groß im Gegensatz zum Gesichtsschädel. Das Röntgenbild zeigte diese Disproportion deutlich. Die Schädelnähte waren geschlossen, die Sella unauffällig. Es waren keine Verkalkungen sichtbar, kein Hinweis für eine intracranielle Drucksteigerung.
Das Gesicht hatte die typische Dreiecksform mit kleinem zurückliegenden Kinn. Der Mund hatte die umgekehrte V-Form wie Russell sie beschreibt. Die Zähne waren hypoplastisch und auffallend kariös. Die Ohren waren nur wenig modelliert mit schmächtigem Tragus und Antitragus.
Die Hoden waren nicht deszendiert und auch nicht in den Leisten tastbar. Das Skrotum war klein und schlaff, der Penis unauffällig.
Zartes Kind mit wenig subcutanem Fett. Es scheint geistig normal entwickelt zu sein. Keine Asymmetrie.
Die Routinelaboruntersuchungen erbrachten normale Ergebnisse.
TSH-Bestimmung: 5,1 mU
T_3 mit 108 ng % und T_4 mit 6,4 ng % im Bereich der Norm.
STH-Bestimmung: 7,6 ng %
Das Röntgenbild der Hand zeigt eine Klinodaktylie und Brachydaktylie V beidseits. Geringe Osteoporose.

Fall 13 M. W.,m, geb. 22. 10. 74

Familienanamnese:

Die Familienanamnese ist unauffällig. Die Mutter ist 163 cm, der Vater 174 cm groß. Der um 5 1/2 Jahre ältere Bruder wurde mit normalen Geburtsmaßen zum Termin geboren und ist normal entwickelt. Im Alter von 7 6/12 Jahren hat er eine Länge von 130 cm und ist kräftig gebaut.

Gravidität:

Abgesehen davon, daß die Mutter während der Schwangerschaft nur 3 1/2 kg an Gewicht zugenommen hatte, verlief die Schwangerschaft komplikationslos.

Geburt:

Zwei Tage nach dem errechneten Termin wurde an der Frauenklinik Osnabrück wegen zu kleinem Kind und Gewichtsabnahme der Mutter eine Sectio caesarea durchgeführt. Die Plazenta war klein, etwa 1/4 der Normalgröße.

Geburtsmaße und Entwicklungsalter:

CA: Geburt 2 Tage nach dem errechneten Termin
KL: (39 cm) 28. Woche intrauterin
KG: (1440 g) 28. Woche intrauterin
KU: (33,5 cm) 36. Woche intrauterin

Das Kind war nach der Geburt asphyktisch, nach einer Minute war der Apgarwert 2/10 Apgarpunkte, es erholte sich jedoch rasch, so daß der Apgarwert nach drei Minuten 9 Punkte betrug. Wegen schwerer Dystrophie wurde das Kind in das Kinderhospital Osnabrück verlegt.

Verlauf:

Der Aufnahmebefund dort ergab: schwer pränatal dystrophes, rosiges Neugeborenes. Es besteht ein ungewöhnliches Mißverhältnis zwischen dem viel zu groß wirkenden Kopf und dem winzigen "chronisch-pränatal-dystrophen" Rumpf. Auffällig sind die Schädelproportionen mit einem großen Hirnschädel mit breit ausladender Stirn bei einem winzigen Gesichtsschädel. Das Gesicht wirkt spitz durch ein kleines zurückliegendes Kinn. Die Nasenwurzel ist breit und flach,

die Mundform ist auffällig mit zu kurzer Unterlippe. Die Zahnleiste des Oberkiefers ist breit, die des Unterkiefers abgeplattet. Die Schädelnähte sind fest, die Fontanelle ist 4 x 4 cm weit. An den Händen findet sich eine 4-Fingerfurche, es fällt eine Hypoplasie des Daumenballens auf mit chronisch eingeschlagenem Daumen. Herz, Pulmo und Abdomen sind unauffällig. Es besteht keine Abspreizhemmung in der Hüfte. Neurologisch findet sich eine normale Spontanmotorik, normaler Muskeltonus, Bewegungsabläufe, Reflexverhalten sind regelrecht. Die Stellreflexe sind bei dem ungewöhnlich großen und relativ schweren Kopf nicht auslösbar.
Zur Diagnostik der ungewöhnlich schweren pränatalen Dystrophie und zum Ausschluß eines Hydrocephalus wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:
serologische Untersuchungen auf Listeriose und Lues negativ, Toxoplasmose: KBR negativ, Sabin-Feldman Test 1:64. Virologische Untersuchungen bei Züchtung negativ, bei serologischer Untersuchung Cytomegalie negativ. Röteln-titer 1:32, was bei einem Titer der Mutter von 1:256 als Leihtiter aufgefaßt werden kann.
Chromosomenanalyse unauffällig.
Liquorpunktion vom 4. 11. 71: Liquor klar, Pandy negativ, 8/3 lymphatische Zellen, 242/3 Erythrocyten, GE 54 mg %. Die Diaphanoskopie und die Röntgenbilder des Schädels ergaben keinen Anhalt für einen gesteigerten Innendruck bzw. Hydrocephalus. Die Kontrolle des Schädelwachstums erbrachte ein Schädelwachstum parallel der 3er Percentile, aus diesem Grund wurde auf ein EEG verzichtet, zumal das Kind neurologisch vollkommen unauffällig war. Die Aufzucht verlief, abgesehen von einer sehr lang anhaltenden Trinkschwäche und nur ganz zögerndem Gedeihen, im wesentlichen komplikationslos. Während der ersten Lebenswochen mußte das Kind wegen Trinkschwäche teilweise sondiert werden. Auch im weiteren Verlauf, bis zur Entlassung trank es nur sehr zögernd und langsam und gedieh

trotz ausreichendem Nahrungsangebot hinsichtlich Menge und Kalorien schlecht und wuchs auch nicht befriedigend. In 12 Wochen hatte das Kind nur 760 g zugenommen und war 7 cm gewachsen.
Im Alter von 5 Monaten wurde das Kind wegen Dyspepsie erneut aufgenommen. Es erbrach, hatte Fieber und Durchfall, die Zunge war trocken, die Augen waren haloniert. Das Kind fixierte, Kopfheben aus Bauch- und Rückenlage war nicht möglich, keine Abstützreaktion. Die Testes waren noch nicht deszendiert, es fand sich eine kleine Hydrocele rechts.
Unter Infusionstherapie und diätetischen Maßnahmen erholte sich das Kind gut, der Allgemeinzustand besserte sich, die Diarrhoe sistierte, das Fieber ging zurück.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		5 Monate
KL:	(50,5 cm)	38. Woche intrauterin
KG:	(3000 g)	38. Woche intrauterin
KU:	(40,5 cm)	3 Monate

Nach vier krampfverdächtigen Zuständen im Alter von 2 1/12 Jahren wurde ein EEG geschrieben, das eine altersgemäße Grundfrequenz ergab ohne Herdbefund und ohne sicheren Hinweis für eine gesteigerte Hirnaktivität.

Im Alter von 2 6/12 Jahren wurde das Kind wegen Minderwuchses und Dystrophie in unserer Sprechstunde vorgestellt. Befund: zartes, minderwüchsiges Kind mit auffallend großem Kopf bei Disproportion zwischen Hirn- und Gesichtsschädel, Dachform des Kopfes, die große Fontanelle ist 1,5 x 1,5 cm weit, das Gesicht hat eine dreieckige Form, der winzige Mund hat die Konfiguration eines umgekehrten V. Die Nase ist sehr schmal und aufgestülpt. Es besteht eine Mikrogenie mit engem Unterkiefer. Eine Asymmetrie der Extremitäten ist klinisch nicht festzustellen. 4-Fingerfurche beider Hände, Brachy- und Klinodaktylie beidseits an Finger V. Die Testes sind noch nicht deszen-

diert, Hydrocele rechts. Muskulatur und Fett sind nur spärlich ausgebildet. Die Kaliperuntersuchung ergab eine Fettfaltendicke von:

Subscapularfalte:	re 3,8 mm	li 4,0 mm
Tricepsfalte:	re 6,6 mm	li 6,4 mm
Iliacalfalte:	re 5,6 mm	li 5,2 mm
	16,0 mm	15,6 mm

Damit ist das Kind, objektiv gesehen, dystroph, eine Fettfaltensumme von 22,8 mm wäre normal.
Das Kind ist munter, lacht viel, redet und verhält sich altersentsprechend. Es kann laufen.

Entwicklung:
Sitzen mit 1 1/4 Jahren
Laufen mit 2 Jahren
Sprechen mit 1 1/4 Jahren

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		2 6/12 Jahre
LA:	(71,5 cm)	9 Monate
GA:	(5,5 kg)	3 Monate
KU:	(46 cm)	12 Monate
KA:		

Da nach wie vor ein Hodenhochstand bestand, empfahlen wir eine Primogonylkur. Außerdem schlugen wir vor, eine Kur mit hohen Dosen von Wachstumshormon (Creschormon Kabi 5 x 4 mg/Woche) zu beginnen, mit der wir bei Fall 6 schon eine beträchtliche Steigerung der Wachstumsrate erreichen konnten.

Fall 14 M. G.,m, geb. 27. 2. 71

Familienanamnese:

Die Mutter des Patienten ist 150 cm groß, der Vater 160 cm. Der Patient hat eine erwachsene Schwester, die 160 cm groß ist,und einen erwachsenen Bruder, der eine Größe von mehr als 160 cm habe. Ein um 9 Jahre älterer Bruder sei ebenfalls altersentsprechend groß und entwickelt. Der Patient ist das Jüngste von 4 Geschwistern. Die Familie lebt in Sizilien. Die Mutter ist mit dem Patienten besuchshalber in Deutschland.

Gravidität:

Die Mutter hat im 2. Schwangerschaftsmonat mit einem Instrument (Stock) einen Abortversuch unternommen. Sie habe viel Blut verloren und sei 2 Wochen danach krank gewesen. Die Schwangerschaft verlief normal und unauffällig weiter, abgesehen von einer Hypertonie. Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 50 Jahre alt.

Geburt:

Das Kind wurde in einem Krankenhaus in Palermo geboren. Leider liegen uns keine Unterlagen vor.
Das Kind sei zum Termin geboren und bei der Geburt schon klein und leicht gewesen. Es sei schlecht gediehen und immer zu klein und untergewichtig geblieben.

Verlauf:

Im Alter von 6 Jahren bringt die Mutter das Kind mit zu einem Besuch nach Deutschland. Es wird bei uns wegen Minderwuchs und Dystrophie vorgestellt.

Befund:

Sehr untergewichtiger, kleiner Junge in gutem Allgemein- und Pflegezustand. Das Kind ist ängstlich, es versteht kein Deutsch. Zu Hause sei das Kind fröhlich, es verstehe, daß es zu klein sei und leide sehr darunter. Es ginge auch nicht mehr in den Kindergarten, da es seiner Größe wegen gehänselt würde.

Körpermaße und Entwicklungsalter:

CA:		6 Jahre
KL:	(90 cm)	2 4/12 Jahre
KG:	(12,5 kg)	2 Jahre
KU:	(51,5 cm)	5 6/12 Jahre
KA:	carpal:	2 Jahre
	phalangeal:	4 6/12 Jahre

Der Körperbau ist zart, die Extremitäten sind dünn, subcutanes Fatt ist nur spärlich vorhanden.
Die Kaliperuntersuchung ergab:

Tricepsfalte:	re 6,2 mm	li 6,2 mm
Subscapularfalte:	re 4,2 mm	li 4,2 mm
Iliacalfalte:	re 3,8 mm	li 3,8 mm
	14,2 mm	14,2 mm

Die Fettfaltensumme liegt auf der 10er Percentile der Altersgruppe.
Auffällig ist ein großer Hirnschädel mit ausladender Stirn und kleinem Gesichtsschädel. Das Gesicht ist dreieckförmig mit der Stirn als Basis und dem kleinen Kinn als Spitze. Das Philtrum des Mundes ist leicht aufgeworfen.
Die Ohren setzen tief an, sind jedoch relativ groß.
Es besteht bei sehr kleinem Kiefer ein Zahnengstand mit Unregelmäßigkeit. Karies. Der Junge ist im Zahnwechsel, was eine altersentsprechende Zahnentwicklung bedeutet.
Weiterhin fällt ein glockenförmiger Thorax auf mit Pectus Carineum und breiter unterer Thoraxapertur. Unterhalb des Sternums findet sich eine ca 2 cm lange Rectusdiastase Brachyphalangie V beidseits. Beide Hoden sind deszendiert der Penis ist auffallend lang.
Das Kind ist geistig und statomotorisch altersgemäß entwickelt. Die Koordination ist unauffällig. Eine Asymmetrie ist nicht festzustellen. Auch röntgenologisch besteht keine Längendifferenz der Extremitätenknochen. Am linken Oberschenkel findet sich ein zehnpfenniggroßer Café au

lait-Fleck.
Ein EEG ergab einen altersentsprechenden Befund. Im Echoencephalogramm war der 3. Ventrikel nicht sicher bestimmbar.
T_3-Test, T_4-Test und PBJ ergaben einen normalen Befund.

Klinodaktylie V und Brachymesophalangie V beidseits.
Fall 2 im Alter von 9 Jahren

2.2. Überblick über die Literatur

Anhand der folgenden Tabelle, in der die wichtigsten Merkmale des Silver-Russell-Syndroms aufgeführt sind, wollen wir einen Überblick über die Literatur geben. Die Fälle, die als Silver-Russell-Syndrom beschrieben wurden, die wir aber nicht als zum Syndrom gehörig betrachten, haben wir in Klammern gesetzt und nicht weiter berücksichtigt.

	1	2a	b	c	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Russell 1	m	+			+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	+	
Russell 2	m	+			+	o	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	
Russell 3	f	+				+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	+	+	
Russell 4	m	+				o	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	+	
Russell 5	f	+				o	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Silver 1	f		+		+	o	−			+	−				+		+	−	+
Silver 2	m		+			o	−			+	+		+	+	+		+	+	+
Silver 3	m	+				o	−			+	−			+			+	+	+
Silver 4	m		+			o	−		+(+)+					+	+		+	+	+
Silver 5	f	+				−	−			+	−			−	−	+	−	+	+
Silver 6	m	+				o	−			+	+	−			+		+		+
Silver 7	f	+				o	+			+	−	−		+		+	+		+
Silver 14	f	+				o	+		−	+		+			−		+		
Silver 15	m	+			+	o	+		+	+	+			+	+		+	+	+
(Silver 16)																			
Silver 17	m	+			+	o	+		+	+	+				−	+	+	+	+
Silver 18	m		+		+	+	+			+	+	+		+	+		+	+	−
(Silver 21)																			
Silver 22	f	+				+	−			+	+	−			+		+	+	+
(Silver 23)																			
Silver 24	m		+		+	+	−			+	+			+	+		−	+	+
Silver 25	m			+	+	+	+			+	−				+		+	+	+
Silver 26	m	+				o	−			+	+	+	+	+	+			+	+
Silver 27	m	+				o	−			+	−					+		+	+
Silver 28	m		+			o	−			(+)+				+	+			+	+
Silver 29	f	+			+	+	−	+		+				+	+			+	+
Szalay 1	m	+			+	o	−	+	+	+	+	+					+	+	+
Szalay 2	m	+				o			+	+	+	+	+	+	+	+	−		
Szalay 3	m		+			+			+	+	+	+	+	+		+	−		
Ammann	m	+			+	+	−		+	+	+	+	+	+		+			
Girard	m	+			+	−	+		+	+		+		+	+	+	+	+	
Lässker,Reich	m	+			+	o	+	−	+	+		+	+		+	+	+	+	
Rossier 1	m	+			+	o	−			+	+	+	+	+		+	+	+	
Rossier 2	f	+			+	o	+			+		+		+	+	+	+	+	+
Giuntini	m					o	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Gray	f	+				o	−	+	+	+	+	+		+	+	+		+	
Warkany	f	+			+	o	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	
Snow	m	+			+	o	−	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+
Roget	m	+				o	−			+		+	+				+		
Shepard	m		+		(+)−		−			+	+						+	+	+
Gerloczy	f	+				−				+	+		+	+	+		+	+	+
Stool & Cohen	f	+				o	−			+	−				+		+		+
Stool & Cohen	f		+			o	−			+	+				−		+	+	+
Tanner 1	m	+				+	−		+	+		+		+	+	+	+	+	+
Tanner 2	f					+			+	+		+		+			+	+	+
Tanner 3	m	+				o	−		+	+		−		+			+	+	+
Tanner 4	m	+				o	−		+	+		+				+	+	+	+
Tanner 5	m	+				o	−		+	+		+		+	+	+	+	+	+
Tanner 7	f	+				o	−		+	+		−				+	+	+	+
(Tanner 8)																			

18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
+	+		+			+								BZ	+				
+	+		+			+								BZ	+				
+	+		+			+									+				
+	+		+			+						+			+				
+	+		+			+									+				
	-	+	-	-		+			+					n				-	+
	+	+	+	-				+		+				n				-	
	-		-	-	+													-	-
	+			-	+	+						+							
	-	+	+	+		+		-	+					n					
	+		-	-	+	+		-						n				-	
			+			-	+			+								-	
	-	+		+	+	-		+		+								-	+
	+	-	+	+	+	-		+			-	-		n				-	
	+	+	-	-	+	+		+			-	-						-	-
	+	+		-		+					+	+						+	-
		+	-	-		-								n				+	-
	+	-	-	-				-				+		n				-	-
		+	-	-		+		-			+			n		+			
		+				+								n		+			
		-	+	+		+		-						n				-	-
	+	+	-	-														-	-
			+	+														-	-
			+	-	+	+	+				-	+		n				-	-
+			-	-	-	+				+	-			n				-	-
	+		+	-	+	+	+				-	+	n	n			+	-	-
+			+	-	-		+				-	+	n	n	+	+		-	-
+	+		+	-		+		-				+		n					
			+	-		+		-				+						-	+
			+	+		+		-			-	+		GH↓			+	-	+
						+		-			-			Ca↓		+		-	-
+	+		+	-	-										+	+		blutsverw.	
						+								BZ		+			
			+	+	+	+										+			
	+		-	-		+						+		BZ				-	-
	+		+	+		+		-						n			+	-	-
	+			+															
	-	-		-	-	+		-					n	n				-	-
		-		+		-		-	+										-
	+		+	+		+		-				+	n	n		+		-	-
	+		+	+		+		-					n	n		+		-	-
		+				+		-	+					n				-	+
	+		+			+								GH↓				-	-
	+					+								n					-
	+					+								n				-	-

	1	2a	b	c	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Gareis 1	m	+			+	o				+	+	+	+	+	-		-	-	
Gareis 2	f	+			+	o				+	+	+	+	+	-		-	-	
Gareis 3	f	+			+	o				+	+	+	+	+	+		-	+	
Gareis 4	m	+			+	-				+	+	+		+	+		-	+	
Gareis 5	f	+			+	o				+	+	+	+	+	+		-	+	
Black	m	+				o	+			+	+	+		+	+	+	+		
Holden	m	+			+	o	-			+		+		+	+		+		
Schuhmacher 1	f	+			+	-				+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Schuhmacher 2	f	+				o			+	+		+	+	+	+	+	+		
Jeune 1	m	+				+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Jeune 2	m	+			+	-	+		+	+		+				-	+	+	
Spranger	m	+			+	+	-	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	
Fuleihan 1	m	+				o	-			+	+	+		+	+	-	-	+	
Fuleihan 2	f	+				o	-			+		+		+	+		-	+	
Fuleihan 3	m	+			+	o	+			+		+		+	+		-	+	
Curi	f	+			+	o	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Kirchhoff	f	+			+	o	-			+	+	+	-	+		+			
Reister et al.	m	+				o	-			+	+	+		+	+	+	+	+	
Reister et al.	f	+				-	-			+	+	+		-	+	-	+	+	
Thelander	m	+				o	+	+		+	+						+		
Moseley 1	f	+				o			+	+	+	+		+		+	+	+	
Moseley 2	m	+								+							+	+	-
Suwa	m	+				+				-							-		
Onishi	m	+				o				+				+	+		+	+	
(Kasagami)																			
(Yamada)																			
Kato	m		+			o				+				+		+	+	+	
Koike	f		+			o	-		+	+				+	+	+	+	+	
Rimoin 1	m	+			+	o	-			+		+	+	+	+		+	+	
Rimoin 2	m	+			+	o	-			+		+	+	+	+		+	+	
Ferrier 1	f	+			+	o		-		+	+		+		+	+	+	+	
Ferrier 2	m	+			+					+							+	+	
Eeckels 1	m	+				o	-		+	+	+	+		+	+	+	+	+	
Eeckels 2	m		+			o	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	-
Eeckels 3	m		+			o	-			+	-	+		+			+	+	
Fall 1	m	+			+		-		+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	
Fall 2	m	+				-	+		+	+	+	+		+	-	+	+	+	
Fall 3	f	+			+	o	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Fall 4	f	+			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Fall 5	m	+			+	o	+	+	+	+	+	+	-	+		+	+	+	
Fall 6	m	+			+	-	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	
Fall 7	m	+			+	o	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	
Fall 8	f	+			+	o	-		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Fall 9	m	+			+	-	+	-	+	+	+	-		+	-	+	-	+	
Fall 10	f	+			+	o	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Fall 11	m	+			+	o	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+	
Fall 12	m		+		-	o	-		+	+	+	+		+	+	+	-	+	
Fall 13	m	+			+	o	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	
Fall 14	m				+	o	+		+	+	+	+		+		+	-	-	
Haslam 1	f	+			+	-				+		+							
Haslam 2	m		+		+	o				+		+							
Haslam 3	m	+				o				+		+					+		
Haslam 4	f		+			+			+	+		+					+		
Fitch	f	+				-	-	+		+		+		+	-	+	+		

18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
+	+	-	+	-		-												-	-
+	+	-	+	-		+								BZ				-	-
+	+	-	+	-		-								BZ				-	-
+	+	-	+	-		+												-	-
+	+	-	+	+		+												-	-
			+			+		-						BZ				-	
				-														-	
			+			+								n					
			+	+		+							n	n					
	+	+	+			+	+	+		+				AS			+	-	-
			+	-		+		-						n				-	+
+	+		+	+	+	-		-		+		+	n	n				+	+
		+	+	+		-							n					+	+
		+	+	+		+				+			n					+	+
		+	+	+		+												+	+
	+		+	+	+			+		+			n	n			+	-	-
+	+		+	+	-	+									+			Schwest. ähnl.	
			-	-		+		-					n	n	+	+			
		+	+	+		+		-					n		+				
			+	-															
			+		+	↑		+		↑	-								
		+	+			-					+							-	
								-											
			+	+	+	+	+	-					n					blutsverw.	
			+	+				-		+			n				+	-	-
			+	+				-		+			n				+	-	-
		-				+	+			+								-	-
		+	+		-	+		-				+	-					-	-
	+		+			+		-					n	BZ				-	
	+		+			+		-					n	BZ				-	
			-			+		-			+	+	n	BZ				-	
+	+		+	-	-	+	+	-		+	-	+		BZ	+	+		-	-
+	+		+	-	-	+	-			+	+	+	n		-	+	+	-	-
+	+	+	+	-	-	+	+	-		+				n	+	+	+		-
+	+	-	+	-	+	+	+				+				+	+	+	+	+
+	+	-	+	-	+	+	+	-				+	n				+	-	-
+	+	-	-	-		+	+				+	+	n	BZ	+	+		+	+
+	+	-	+	-		+	+				+	+				+			+
+	+	-	+	+		+							n				+	-	-
+	+	-	-	+		+	-					-	n			+		-	-
+	+	-	-	-		+								n					+
+	+	-	+	-								+	n			+			
+	+	-	+	+	+	+	+				+	+			+	+	+	-	-
+	+		+	-	+	+	+					+	n		+	+		-	-
+	+	+	+	+	+	+	+				-					+	+	-	-
			-	-	+						+	+							-
			-	-	+														-
			+		+							+							-
			+	-															-
		-														+		-	

Erklärung und Auswertung der Tabelle:

1 = Geschlecht	63 m	35 f	98 Fälle	
	Summe +	Summe -	Ges.%	Rel.%
2 = Geburtsgewicht				
a) < 2000 g	77		78	81
b) 2000 - 2500 g	17			
c) > 2500 g	1			
3 = kleine Geburtslänge	48		49	
4 = Graviditätsdauer				
à terme oder übertragen	82		84	87
Frühgeburten	13			
5 = Graviditätskomplikationen	29	46	30	39
6 = Plazentaveränderungen	18	5	18	
7 = schlechtes Gedeihen	47	1	48	98
8 = Zwergwuchs	97	1	99	99
9 = KG : KL < 1	58	8	59	88
10 = craniofaciale Disproportion	68	6	69	92
11 = später Fontanellenschluß	30	6	31	84
12 = dreieckiges Gesicht	71	2	73	98
13 = Haifischmund	59	10	60	80
14 = Mikrogenie	53	3	54	95
15 = Asymmetrie	67	21	69	76
16 = Klinodaktylie V	71	6	72	92
17 = Brachymesophalangie V	56	3	56	95
18 = zarte Muskulatur	30		31	100
19 = wenig Fett	49	5	50	91
20 = Café au lait-Flecken	20	21	20	49
21 = normale geistige Entwicklung	62	17	63	78

	Summe +	Summe −	Ges.%	Rel. %
22 = normale statische Entwicklung	28	40	29	41
23 = normale Zahnentwicklung	18	10	18	65
24 = retardiertes Knochenalter	67	12	68	85
25 = dissoziiertes Knochenalter	16	2	16	89
26 = erhöhte Uringonadotropine	8	32	8	20
27 = positiver Östrogeneffekt	4		4	
28 = altersentsprechende sexuelle Entwicklung	15	1	15	94
29 = Hypogenitalismus	10	11	16	47
30 = Kryptorchismus	25	3	36	89
31 = Chromosomenanalyse	25	1	26	96
32 = Stoffwechselanomalie	12		12	
33 = hohe Stimme	16		16	
34 = tiefsitzende, undifferenzierte Ohren	23		23	
35 = Karies	13		13	
36 = Besonderheiten in	10	53	10	16
37 = kleine Eltern+	14	49	14	22

Anmerkung:
Ges. % = Anteil aus der Gesamtzahl der Fälle
Rel. % = Anteil aus der Zahl der Fälle, bei denen das entsprechende Symptom ausdrücklich positiv oder negativ erwähnt wird. Bei den Zahlen 27, 32, 33, 34 und 35 wurden keine Rel. % errechnet, da das entsprechende Symptom im nichtpathologischen Fall nicht ausdrücklich als normal erwähnt wird.

+kleine Eltern: Größe des Vaters < 165 cm
Größe der Mutter < 155 cm

3.1. Diskussion

Im Folgenden sollen die wichtigsten Merkmale des Silver-Russell-Syndroms diskutiert werden.

3.1.1. IUGR (= intrauterine growth retardation) Low birth weight dwarfism, light for dates

Warkany (82), Keuth (40) und Gruenwald (32) kritisieren die oft angewandte Definition der Prämaturität, die besagt, daß alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2501 g, ungeachtet des Gestationsalters und der Reifekriterien als Frühgeburten zu bezeichnen sind. Da keineswegs alle zu früh und unreif geborenen Kinder weniger als 2501 g wiegen und andrerseits zahlreiche Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2500 g und weniger ausgetragen sind, schlägt Keuth (40) die Bezeichnung "pränatale Dystrophie" vor und meint damit Kinder, die reifer sind als ihr Geburtsgewicht erwarten ließe, die untermaßiger sind als ihrem Gestationsalter entspricht. Auch echte unreife Frühgeborene können zusätzlich für ihr Gestationsalter untermaßig sein.
In der WHO-Empfehlung von 1961 wird vorgeschlagen, alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2501 g als "low birth weight infants" zu bezeichnen und den Ausdruck Frühgeburt oder prematurity hierfür fallen zu lassen.
Warkany (82) sieht eine Unterscheidung zwischen echten Prämaturen und Ausgetragenen mit einem niederen Geburtsgewicht deshalb als dringend notwendig an, da letztere häufig eine Abweichung von der normalen Entwicklung zeigen, die von einem milden Wachstumsrückstand mit ausreichender geistiger und körperlicher Entwicklung bis zu einem ausgeprägten Zwergwuchs mit Microcephalie reichen kann. Er nennt diese Gruppe ausgetragener Kinder mit zu niederem Geburtsgewicht "intrauterine growth retardation" (IUGR). Die 2500 g-Grenze stellt heute bei uns keinen berechtigten Wert mehr dar, da die mittleren Geburtsgewichte

angestiegen sind. So beträgt die 3er Percentile bei Nickl und Riegel 2700 g. "Light for date" wollen wir deshalb Kinder nennen, die mit einem Geburtsgewicht geboren werden von:

1. $\leq$ 2500 g
2. $\leq$ ($\bar{x}$ - 2 SD) = $\leq$ (3400-700) g
   = $\leq$ 2700 g.

Hierbei ist zu bedenken, daß $\bar{x}$, δ und Percentilenangaben nicht absolut zu verstehen sind, sondern vom Gestationsalter abhängen, außerdem vom Geschlecht, von der Rasse und dem Wohlstand des betreffenden Landes. Black (4) prägt für diese Kinder mit IUGR bzw. light for date und bleibendem Wachstumsrückstand den Begriff "low birth weight dwarfism" und gibt folgende Definition:

a) niedriges Geburtsgewicht unter 2050 g
b) Schwangerschaftsdauer von nicht weniger als 38 Wochen
c) Körperlänge unter der 3er Percentile
d) keine starke Disproportion.

Black räumt ein, daß diese Kinder nicht notwendigerweise ausgetragen sein müssen, sofern sie für ihr Gestationsalter einen Wachstumsrückstand zeigen.
Black und Warkany halten eine Definition nach Geburtslänge für wünschenswert und bedauern, daß die Geburtslänge nur in seltenen Fällen bekannt ist. Warkany vermutet, daß die Geburtslänge für die weitere Entwicklung ausschlaggebend ist.
Wir wollen die von Black gegebene Definition von "low birth weight dwarfism" verwenden mit der Einschränkung, daß wir als Geburtsgewichtsgrenze die unter "light for date" gegebene Bestimmung verwenden.

Von den von uns beobachteten 14 Kindern wurden 9 sicher zum Termin geboren, ein zehntes mit Wahrscheinlichkeit, ein elftes war übertragen und drei waren Frühgeborene. 9 Kinder wiesen ein Geburtsgewicht von $<$ 2050 g auf bei einer Geburtslänge von $<$ 46 cm. Eines der Kinder wog bei

der Geburt 2100 g, entsprechend der 33. Schwangerschaftswoche, und war 49 cm lang, entsprechend der 38. Schwangerschaftswoche, wies aber alle weiteren Merkmale des Syndroms auf; bei einem Kind ist das Geburtsgewicht nicht bekannt, es sei klein gewesen.
Bei allen 14 Kindern handelt es sich um einen intrauterinen Wachstumsrückstand.
Betrachtet man die Weltliteratur, so stellt man folgendes fest:
70 % der beschriebenen Kinder waren ausgetragen,
17 % übertragen bei 13 % Frühgeburten.
In 79 % der Fälle wurden die Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 2000 g und in 17,5 % mit einem Geburtsgewicht zwischen 2000 g und 2500 g geboren.
Von 78 Kindern bei 98 Fällen wird berichtet, daß sie bei der Geburt sehr klein gewesen seien oder eine Geburtslänge unter 47 cm hatten, bei den übrigen liegen keine Angaben über die Geburtslänge vor.

Unter den uns aus der Weltliteratur bekannten Fällen werden drei Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2500 g beschrieben, die im Folgenden diskutiert werden sollen:
Das von Silver und Gruskay 1957 (68) veröffentlichte Kind wog bei der Geburt 3100 g, die Länge ist nicht bekannt. Es wies, abgesehen von einer Asymmetrie, erhöhten Uringonadotropinen, einer Klinodaktylie V, keine weiteren Gemeinsamkeiten mit den übrigen Kindern auf. Es war nicht minderwüchsig. Wir bezweifeln, daß dieses Kind mit Recht zu dieser Gruppe gehört.
Tanners Fall 8 (78) wog bei der Geburt, die zum Termin erfolgte, 2670 g, die Länge ist nicht bekannt. Dieses Kind erreichte später eine normale Länge und hatte mit den übrigen Kindern nur die typische Facies, die Asymmetrie und ein retardiertes Knochenalter gemeinsam. Nach der Definition von Black gehört dieses Kind nicht zur Gruppe des "low birth weight dwarfism"; es ist fraglich, ob es zu diesem Syndrom zu zählen ist.
Der von Silver in seiner 1964 veröffentlichten Arbeit beschriebene Fall 25 (70) wog bei der Geburt 2730 g, hatte eine Geburtslänge von nur 47,3 cm, der 35. Schwangerschaftswoche entsprechend, obwohl das Kind 2 Wochen übertragen war. In der weiteren Entwicklung blieb das Kind minderwüchsig, außerdem hatte es eine Asymmetrie, einen Haifischmund und wie sich aus der Tatsache, daß ein LEG durchgeführt wurde, schließen läßt, auch einen großen Kopf. Gemessen an der Geburtslänge gehört das Kind in die Gruppe des IUGR, gemessen am Geburtsgewicht jedoch nicht. Da das Kind, abgesehen vom Geburtsgewicht, mit den übrigen Kindern übereinstimmt, wollen wir diesen Fall als Randfall gelten lassen und darauf hinweisen, wie dringend eine Definition nach Länge notwendig ist, während wir die zwei erstgenannten Fälle im weiteren unberücksichtigt lassen wollen.

3.1.2. Minderwuchs

In der Weltliteratur werden unter den Silver-Russell-Zwergen 8 Kinder beschrieben, die keinen bleibenden Wachstumsrückstand aufweisen, die in einem Alter von weniger als 10 Jahren hinsichtlich ihrer Länge die 3er Percentile ihres Altersdurchschnitts erreichen oder sogar darüber liegen: Silver 4 und 28, Silver 16, 21, 23, Tanner 8, Kasagami und Yamada.
Die Fälle Silver 16 und Tanner 8 wurden bereits im vorigen Kapitel diskutiert und ihre Identität mit dem Syndrom in Frage gestellt. Beide wurden mit einem Geburtsgewicht von mehr als 2500 g geboren.
Silvers Fall 21 (70) hat mit den übrigen Kindern neben einem relativ geringen Geburtsgewicht von 2190 g (Geburt zum Termin) nur unspezifische Merkmale gemein: Klino- und Brachydaktylie V und eine Syndaktylie. Alle weiteren Merkmale fehlen, die Geburtslänge ist nicht bekannt.
Das von Silver als Fall 23 (70) beschriebene Kind wurde mit einem Geburtsgewicht von 2395 g in der 41. Woche geboren. Über die Geburtslänge besteht keine Angabe. Asymmetrie, dreieckiges Gesicht, Haifischmund, kleines Kinn und Café au lait- Flecken werden beschrieben.
Silvers Fall 4 und Fall 28 (70) wurden mit einem Geburtsgewicht von 2380 g und 2430 g geboren. Beide Kinder erreichten eine Körperlänge, die in einem Alter von unter 10 Jahren die 3er Percentile erreicht. Die Geburtslängen sind nicht bekannt. Beide haben ein dreieckiges Gesicht und herabgezogene Mundwinkel, beide weisen eine Klinodaktylie V und eine Brachymesophalangie V auf. Fall 4 ist asymmetrisch, aber eher mikrocephal.
Bei dem von Kasagami (42) beschriebenen Kind handelt es sich um eine Frühgeburt. Das genaue Gestationsalter und die Geburtslänge sind nicht bekannt. Das Geburtsgewicht betrug 1620 g. Die Uringonadotropine waren erhöht, es bestand eine Asymmetrie. Die typische Facies fehlt. Es bestehen Überschneidungen mit dem von Silver beschriebenen

Fall 16 (70).
Yamada (42) beschreibt ein Kind, das mit 2350 g geboren wurde bei einem Gestationsalter von 41 Wochen. Die Länge ist nicht bekannt. Asymmetrie, dreieckiges Gesicht, Haifischmund, Klinodaktylie V und Brachymesophalangie V werden beschrieben.
Die oben beschriebenen Kinder wurden, ausgenommen die Fälle Silver 16 und Tanner 8, mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g geboren. Damit gehören sie in die Gruppe der light for dates, jedoch weisen sie keinen Minderwuchs auf. Da die Fälle 21, 23 von Silver und die Fälle Kasagami und Yamada auch sonst wenig gemeinsame Merkmale mit den Silver-Russell-Zwergen aufweisen, sind wir der Meinung, daß sie nicht mit dem Syndrom identisch sind und wollen sie als dem Silver-Russell-Syndrom ähnliche Fälle bezeichnen und sie im Folgenden unberücksichtigt lassen. Silver 4 und 28 wollen wir als Randfälle gelten lassen.

Einige Kinder konnten bis in das Pubertätsalter beobachtet werden. Wir wollen einen kurzen Überblick über die bisher erreichte Länge, die Sollänge, die Wachstumsprognose und die sexuelle Entwicklung dieser Kinder geben:

	CA (J)	KL (cm)	Soll (cm)	Prog. (cm)	sexuelle Entw.
Mädchen					
Silver 7	11	140	142	152	Menarche: 11 1/2 J.
Stool 1	13	131	155	136	Menarche: 12 J.
Moseley	11	140	142	142	Pub. Praecox mit 9 J. bei KA = 14 J.
Fall 3	13	123	155	128	altersentsprechend
Knaben					
Silver 2	13	140	153,5	159	kein Pubertätszeichen
Silver 27	11 1/2	122,5	145	147	
Silver 28	11	140	143	160	
Szalay 2	18	150	176	150	altersentsprechend
Spranger	12	131,5	147	155	altersentsprechend

	CA (J)	KL (cm)	Soll (cm)	Prog. (cm)	sexuelle Entw.
(Knaben)					
Giuntini	15	120	167,5	134	
Rimoin	21	149	176	149	altersentspr.
Rimoin	21	154	176	154	altersentspr.
Fall 1	17	148	173,5	149	altersentspr.
Fall 2	12	126,5	147,5	148,5	altersentspr.

Das Knochenalter des von uns beschriebenen Kindes Fall 2 entsprach in einem Alter von 12 Jahren dem eines 8-jährigen Kindes. Damit sind noch gute Chancen für weiteres Wachstum gegeben.

Wachstumsprognose unserer Kinder 1 bis 6 (die Kinder 7 bis 14 sind noch zu jung, um eine Wachstumsprognose errechnen zu können) :

	Geburtslänge	MPH	prognostizierte Endlänge
Fall 1	46 cm	170 cm	149 cm
Fall 2	?	158 cm	148,5 cm
Fall 3	37 cm	167,8 cm	131,2 cm
Fall 4	41 cm	166 cm	144 cm
Fall 5	42 cm	?	144 cm
Fall 6	36 cm	169,5 cm	157 cm (Hormonbehandlung)

Eine Korrelation zwischen Ausgangslänge und Endlänge läßt sich vermuten. Die Zahl der Fälle ist allerdings zu gering, um definitive Aussagen zu machen. Eine Abhängigkeit von der MPH scheint nicht zu bestehen.
Wir haben in 99% aller Fälle einen bleibenden Minderwuchs gefunden. Man kann annehmen, daß Kinder mit Silver-Russell-Syndrom eine Endlänge von 140-155 cm erreichen. Damit sind sie minderwüchsig, aber nicht zwergwüchsig.

Anmerkung: MPH = mid parents' height

3.1.3. Asymmetrie

Unter Asymmetrie versteht man eine objektiv meßbare Ungleichheit der Körpersymmetrie. Beim Silver-Russell-Syndrom liegt eher eine Hypotrophie der kleineren Seite vor als eine Hypertrophie der längeren Seite, da verschiedentlich das Knochenalter der kleineren Seite geringer war als das der größeren, so bei den von uns beobachteten Fällen 8 und 10. Außerdem meinen wir, daß bei einem Minderwuchs, einer allgemeinen Hypotrophie, auch nicht partiell von einer Hypertrophie gesprochen werden kann. Tanner (79) dagegen schloß aus der Studie eines Falles, bei dem ein Bein im Verhältnis zur oberen Extremität unproportional lang war, während das kurze Bein den normalen Proportionen entsprach, daß es sich um eine Hypertrophie dieses Beines handle. Hierzu sei bemerkt, daß bei Minderwüchsigen und Zwergen im allgemeinen die Proportionen schwer zu beurteilen sind. Jeder Minder- und Zwergwuchs ist in gewissem Maße unproportioniert, da die Proportionen nicht nur längen-, sondern auch altersabhängig sind.

Eine Asymmetrie war in 76 % der berichteten Fälle vorhanden, meist schon bei der Geburt feststellbar oder in der Säuglingszeit auffallend. Hinsichtlich Ausdehnung und Stärke war sie recht verschieden ausgeprägt: sie konnte eine ganze Körperhälfte betreffen oder aber partiell auftreten, d.h. eine Extremität isoliert betreffen, oder nur den Schädel, das Becken oder die Wirbelsäule. In unserer Beobachtung fanden wir in 4 Fällen eine Asymmetrie der gesamten Körperhälfte, in 2 Fällen eine Gesichtsasymmetrie, in 1 Fall betraf die Asymmetrie nur das Becken, einmal nur die untere Extremität und einmal die untere Extremität mit dem Becken.

Bei der Kaliperuntersuchung der Hautfettfaltendicke fiel auf, daß diese Kinder eine Seitendifferenz der Fettgewebsdicke zeigten, sowohl in der Tricepsfalte, als auch in der subscapulären und der suprailiacalen Falte. Er-

wähnenswert ist, daß dies auch bei den Kindern mit nur partieller Asymmetrie der Fall war, so auch bei dem Kind, das nur eine Gesichtsskoliose hatte.
Hieraus schließen wir, daß sowohl eine Asymmetrie des Skeletts als auch des Fett und Muskelgewebes vorliegt. Bei zwei Kindern fanden wir eine Seitendifferenz des Muskeltonus. Die Muskulatur war insgesamt zart, was für die statische Retardierung verantwortlich sein könnte.

3.1.4. Craniofaciale Disproportion

Bei allen unseren Patienten mit einer Ausnahme fanden wir das von Russell beschriebene Mißverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Der Hirnschädel erscheint für das kleine Gesicht und den schmächtigen Körper viel zu groß. Dies führte bei 4 unserer Patienten und bei 12 Patienten aus der Literatur zur Durchführung von Luftencephalogrammen, welche ausnahmslos ein normales Ergebnis erbrachten. (59, 78, 63, 76, 1, 60, 72, 22, 37, 70, 73).
Der erste Patient aus Szalay's Veröffentlichung mußte sich dreimal einem LEG unterziehen, die jeweils normal ausfielen, weshalb Szalay darauf hinweist, die Indikation hierfür sehr streng zu stellen. Da keine hämatologischen Erkrankungen vorliegen und für einen wahren Hydrocephalus oder eine vermehrte Hirnsubstanz kein Anhalt vorliegt, nahm Szalay an, daß der kleine Gesichsschädel für die hydrocephaloide Form des Kopfes verantwortlich war.
Der Kopfumfang lag in allen unseren Fällen unter der Altersnorm und folgte einem normalen Wachstumsmuster gemessen am Längenalter. Dies sei mittels einer Kopfumfangskurve , auf der das Kopfwachstum des von uns beobachteten Falles 3 aufgetragen ist, aufgezeigt. (Fig. 1).
Objektiv kann der Kopfumfang auf, unter oder über der 50 er Percentile liegen, bezogen auf die Länge in der Mehrzahl darüber, subjektiv imponiert ein " Pseudohydrocephalus".

Eine breite, vorgewölbte Stirn und ein kleines hypoplastisches Kinn geben dem Gesicht dieser Kinder die typische dreieckige Form, was wir in 71 % der Fälle fanden.
In 9 Fällen fanden wir die typische Mundkonfiguration eines umgekehrten V (Haifischmund), wie Russell sie beschreibt, insgesamt in 80 Rel.% der Weltliteratur.
Bei einem Jungen (Fall 2), den wir bis zu einem Alter von 16 6/12 Jahren beobachten konnten, war diese craniofaciale Disproportion im Pubertätsalter nicht mehr so ausgeprägt wie im Kindesalter. Das Gesicht hatte durch ein nun kräftig ausgeprägtes Kinn nicht mehr die typische Dreiecksform.
Ein verspäteter Fontanellenschluß wird in 31 % in der Literatur berichtet. An weiteren dysplastischen Zeichen fanden sich in 23 % der Fälle kleine dysplastische Ohren, und- oder tiefsitzend, und eine hohe piepsige Stimme, die für eine Kehlkopfhypoplasie spricht.
Die craniofaciale Disproportion wurde in 69 % der Fälle (92 Rel.%), das dreieckige Gesicht in 73 % (98 Rel.%) beschrieben und in 54 % (95 Rel.%) das kleine Kinn, Haifischmund in 60 % (80 Rel.%).
Die typische Facies mit dem Mißverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel findet man auch bei sehr früh geborenen Kindern, so daß dies einerseits als ein weiteres Symptom des IUGR gewertet werden kann, andrerseits bei unbekanntem Gestationsalter die Unterscheidung zu wirklichen Frühgeborenen erschwert.

3.1.5. Wachstumsmuster und Entwicklung

Wir haben versucht, festzustellen, ob Kinder mit Silver-Russell-Syndrom ein bestimmtes Wachstumsmuster aufweisen.

- Körperwachstum

Alle von uns beobachteten Kinder gediehen schlecht in der postnatalen Periode, 9 Kinder mußten wegen Trinkschwierigkeiten über eine Sonde ernährt werden.
Auffallend ist, daß bei allen Kindern das Körpergewicht

bezogen auf die Körperlänge, ja schon das Geburtsgewicht bezogen auf die Geburtslänge viel zu gering war. Kirchhoff (41) fordert dies als Charakteristikum für primordiale Zwerge im Gegensatz zum hypophysären Zwergwuchs, bei dem das Körpergewicht die Körperlänge übertrifft. In der Weltliteratur wurde diese Disproportion zwischen Gewicht und Länge in 59 % (88 Rel.%) gefunden. Sie wurde entweder ausdrücklich erwähnt oder wir haben sie aus unseren Tabellen errechnet. Weiterhin stellten wir fest, daß das Ausmaß dieser Disproportion mit zunehmendem Alter geringer wird. Ab einem Alter von ungefähr 16 Jahren entsprechen sich Körpergewicht und Körperlänge.

Die Kinder sind zart mit dünnen Muskeln und wenig Fettgewebe. Bei 9 Kindern haben wir die Hautfettfaltendicke gemessen. Es fiel auf, daß bei allen Kindern, die eine Asymmetrie des Skeletts aufwiesen, die Hautfettfaltendicke auf der hypotrophen Seite weniger war als auf der anderen. Dies läßt eine Asymmetrie auch des Fettgewebes annehmen und eine Asymmetrie des Muskelgewebes vermuten.

Bei den Kindern im Alter zwischen 4 und 6 Jahren lag die Hautfettfaltendicke bezogen auf das Längenalter in keinem Fall über der 10er Percentile, bei einem Kind im Alter von 11 Jahren auf der 50er Percentile, obwohl das Körpergewicht für die Körperlänge zu gering war. Dies bekräftigt, daß die Fettgewebsentwicklung im Laufe der Entwicklung zunimmt und sich allmählich der Körperlänge angleicht.

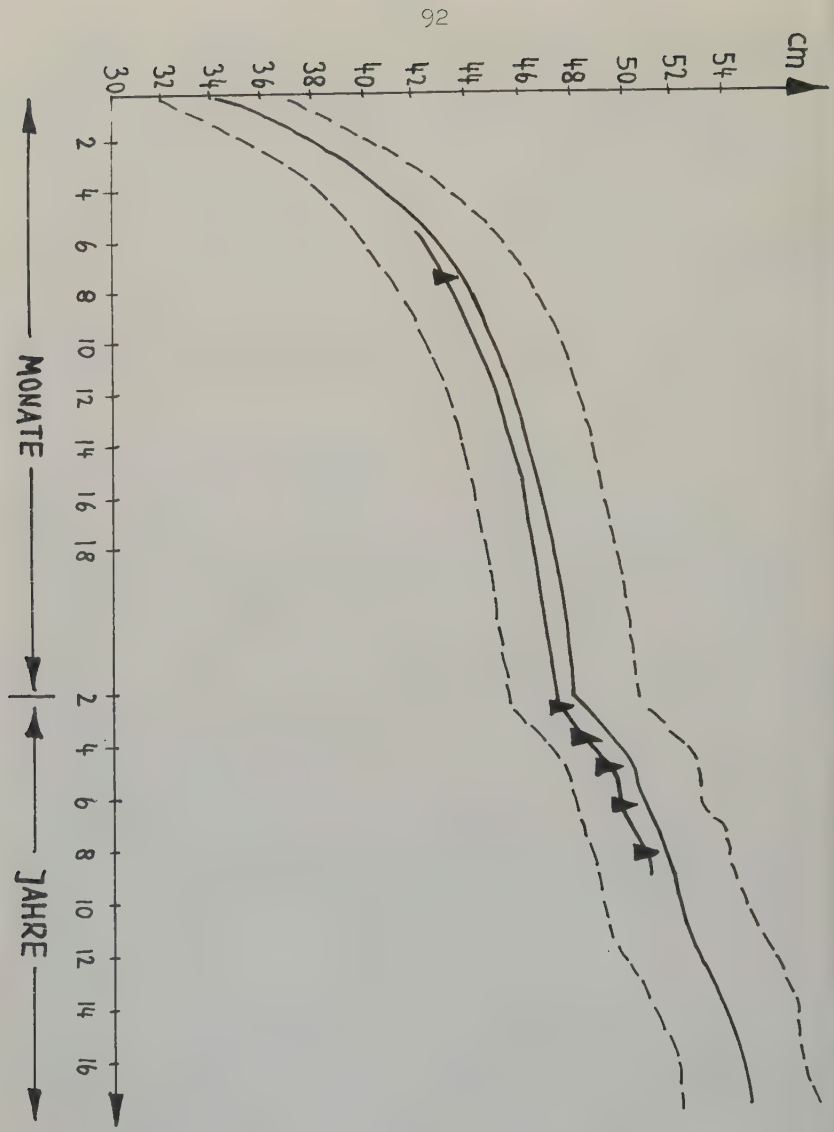


Fig. 1

KOPFWACHSTUMSKURVE, FEMININ

Fall 3

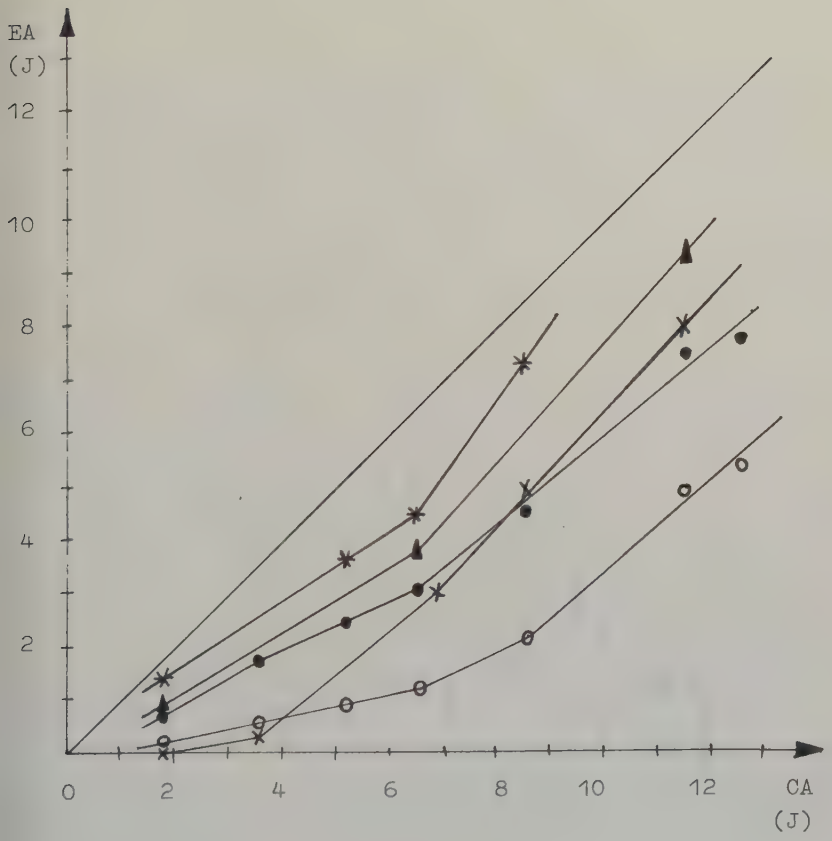


Fig. 2

ENTWICKLUNGSDIAGRAMM (FALL 1)

LÄNGE

GEWICHT

KOPFUMFANG

SKELETTENTWICKLUNG CARPAL

PHALANGEAL

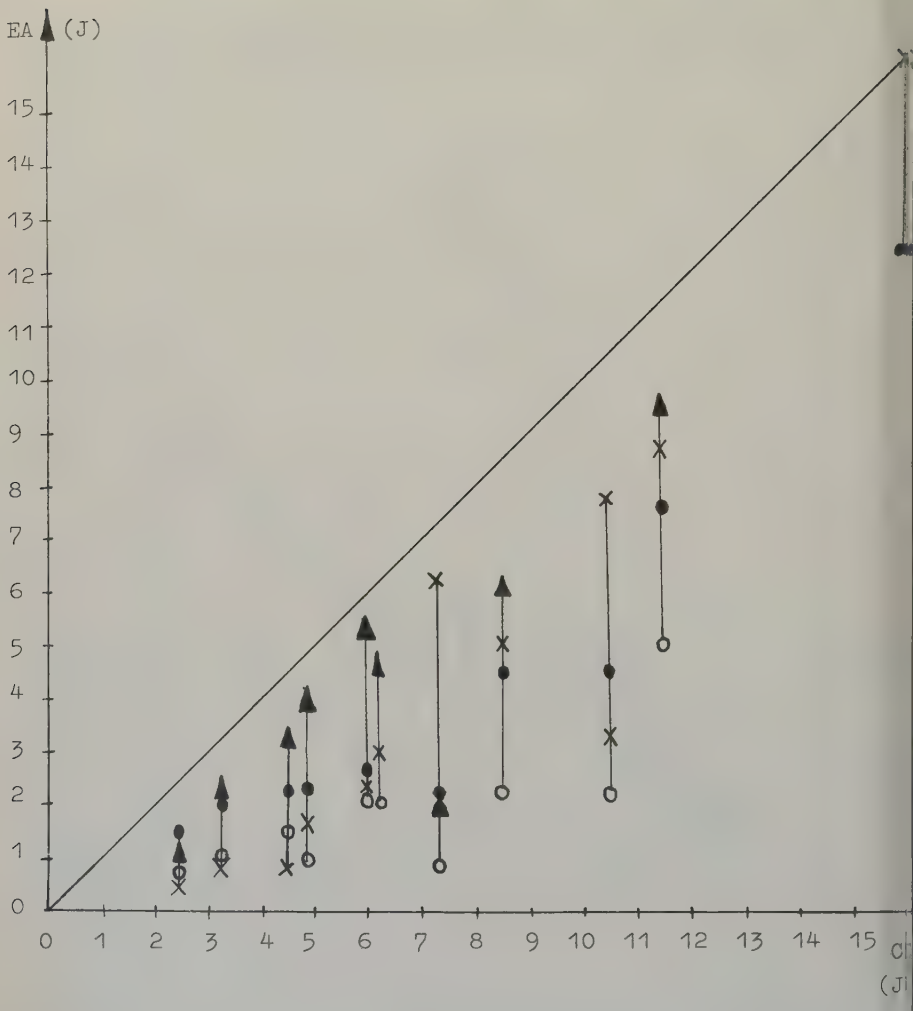


Fig. 3

ENTWICKLUNGSDIAGRAMM

LÄNGE

GEWICHT

KOPFUMFANG

SKELETTENTWICKLUNG

An Hand eines Somatogramms des von uns beobachteten Fall 1 (Fig. 2) und eines Sammelsomatogramms (Fig.3) sei verdeutlicht, daß sich Körpergewicht und Körperlänge parallel zur 3er Percentile entwickeln, wobei das Körpergewicht weiter unter der 3er Percentile liegt als die Körperlänge, was auch mit den Ergebnissen von Tanner übereinstimmt. Das Somatogramm verdeutlicht außerdem, daß in allen Fällen das Körpergewicht am rückständigsten ist. Der Kopfumfang ist am wenigsten rückständig bezogen auf das Alter. Die Körpergröße erreicht in keinem Fall den Mittelwert des Durchschnittsalters.
In 9 Fällen lag der Kopfumfang bezogen auf das Längenalter über der 50er Percentile, erreichte aber in keinem Fall den Durchschnittswert gemessen am Alter. In 2 Fällen entsprach der Kopfumfang der 50er Percentile nach Länge, in 3 Fällen lag er darunter, jedoch noch im Bereich der Norm. Das Kopfwachstum verlief parallel zur 50er Percentile des chronologischen Altersdurchschnitts.

- Skelettentwicklung

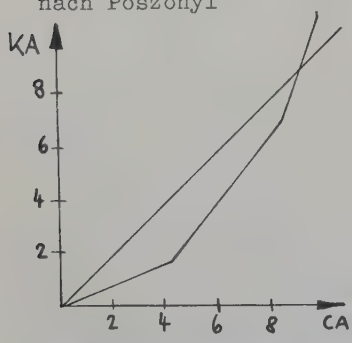
Die Skelettentwicklung zeigt verschiedene Besonderheiten. Das Knochenalter war in allen unseren Fällen retardiert, bei denen es bestimmt wurde (11 von 14 Fällen) und in 7 von 11 Fällen dissoziiert, wobei das Knochenalter, gemessen an der Ossifikation der Röhrenknochen dem carpalen Knochenalter vorauseilte.
In der Literatur wird in 67 Fällen ein retardiertes Knochenalter berichtet und in 16 Fällen ein dissoziiertes. In 11 Fällen war das Knochenalter normal, darunter bei einem 17-jährigen Mädchen. Bei diesem Kind war das Knochenalter zu einem früheren Zeitpunkt ebenfalls retardiert. In einem Fall war das Knochenalter fortgeschritten, bei gleichzeitig bestehender Pubertas praecox.
Hinsichtlich der carpalen Ossifikation fällt auf, daß sie nicht mit der Längenentwicklung parallel geht, sondern in den meisten Fällen bis zu einem Alter von 7 Jahren bezogen auf das Längenalter retardiert ist, bis zum 4. Lebens-

jahr sogar bezogen auf das Gewichtsalter, während die Knochenkernentwicklung nach dem 7. Lebensjahr dem Längenalter vorauseilt und ungefähr im Alter von 15 Jahren dem chronologischen Alter entspricht, oder nur wenig retardiert ist und nun parallel zum chronologischen Alter verläuft.
Damit ist der Grad der Skelettretardierung umgekehrt proportional dem chronologischen Alter, d.h. mit zunehmendem Alter nimmt die Skelettretar [illegible] Dies zeigt Fig. 4: eingezeichnet sind Körperlänge, Körpergewicht, carpale Ossifikation und Ossifikation der Röhrenknochen.

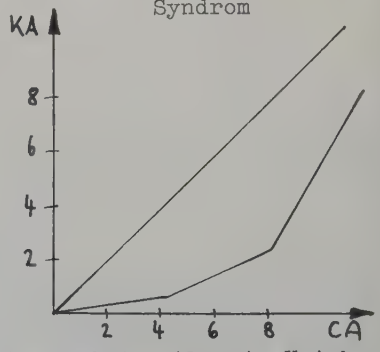
Interessant ist, daß Poszonyi(54) bei einer Untersuchung von 10 mongoloiden Kindern ähnliche Ergebnisse findet. Er stellt bei Kindern bis zu 4 Jahren ein retardiertes Knochenalter fest, ein dem Altersdurchschnitt entsprechende Knochenalter im Alter von 4 bis 8 Jahren und ein dem chronologischen Alter vorauseilendes Knochenalter im Alter von mehr als 8 Jahren. Außerdem betont er einen Wachstumsstop mit 15 Jahren.

Zum Vergleich seien zwei Schemata aufgezeichnet.

Down-Syndrom
nach Poszonyi



Silver-Russell-
Syndrom



Die Gemeinsamkeit besteht darin, daß jeweils ein Knick im Alter von 4 Jahren und 8 Jahren festgestellt wird. Um jedoch einen definitiven Beweis für dieses Verhalten der carpalen Ossifikation zu haben, wäre ein grös-

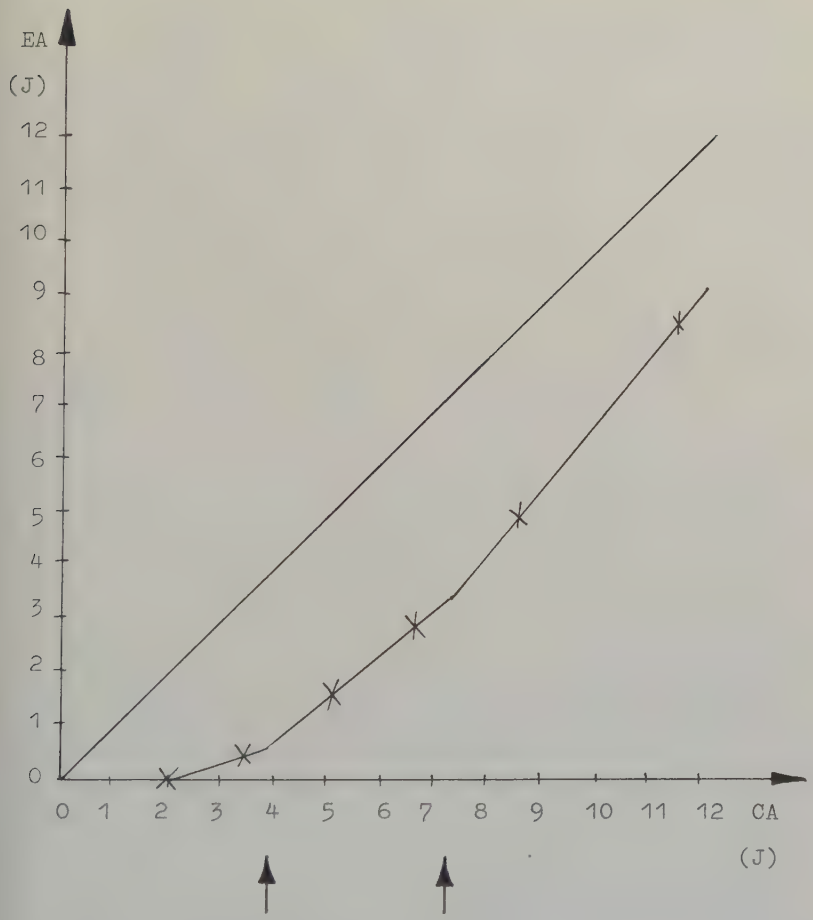


Fig. 4

ENTWICKLUNGSDIAGRAMM

CARPALES OSSIFIKATIONSALTER

seres Material notwendig, als uns vorliegt.

- Zahnentwicklung

Nur in 28 von 98 Fällen wird über die Dentition berichtet. In 18 von 28 Fällen verlief sie altersentsprechend, in 10 von 28 Fällen verzögert, so daß sich in dieser Hinsicht kein spezifisches Muster ergibt. Auffallend ist eine Anfälligkeit für Karies, die wir in 7 von 14 Fällen beobachteten. In 3 Fällen waren die Milchzähne auffallend hypoplastisch und stiftförmig. Der Durchbruch des ersten Zahnes erfolgte in 4 Fällen etwas verzögert, zwischen dem 9. und 18. Monat. Beim Zahnwechsel ergaben sich Schwierigkeiten, da die Zähne in dem hypoplastischen Kiefer nicht genug Platz haben und wild durcheinanderstehen, oft in 2 Reihen hintereinander. Eine Kieferregulierung ist notwendig.

- statische Entwicklung

Über die statische Entwicklung wird 40 mal berichtet, daß sie verzögert verlief, 28 mal verlief sie altersentsprechend. Nach unserer Beobachtung konnten 2 Kinder im Alter von 16 Monaten laufen, 7 Kinder erreichten diese Fähigkeit erst im Alter zwischen 21 und 25 Monaten, sitzen lernten sie ebenfalls verspätet. Es ist auch verständlich, daß die Kinder mit Silver-Russell-Syndrom bei dem relativ zu großen und schweren Kopf und der spärlichen Muskulatur erst verspätet den Kopf heben konnten. Bei der Mehrzahl der Fälle verläuft die statische Entwicklung deshalb retardiert (59 Rel.%).

- geistige Entwicklung

Die geistige Entwicklung wird unter 89 ausdrücklich erwähnten Fällen 62 mal als normal berichtet, 17 mal als retardiert, das heißt in 78 Rel.% ist die geistige Entwicklung normal.

Unter den von uns beobachteten Kindern fanden wir in 11 von 14 Fällen eine normale Intelligenz.

Das als Fall 1 berichtete Kind erschien im Alter von 1 8/12 Jahren als geistig etwas zurückgeblieben, gehörte

aber im Alter von 11 Jahren zu den besten Schülern der Sexta des Gymnasiums.
Ein Intelligenztest im Alter von 3 2/12 Jahren ergab bei dem Kind 3 einen IQ von 107, was einer hohen Intelligenzquote entspricht.
Zu den Besten der Klasse zählte auch Kind 5, abgesehen vom Fach Sport, wo das Kind seiner Kleinheit und Zartheit wegen benachteiligt war.
Die Kinder 2, 4, 7, 8, 12, 13, 14 machten einen aufgeweckten Eindruck, ihr Verhalten war altersentsprechend, sie scheinen von normaler Intelligenz zu sein.
Bei 7 dieser Kinder wurde ein EEG durchgeführt, das jeweils eine Hirnstromkurve ohne grobe Abweichungen schrieb.
Alle diese Kinder konnten mit 2 Jahren sprechen.
In 3 Fällen fanden wir eine verminderte Intelligenz:
Das Kind 6, bei dem außerdem ein VSD bestand, hatte nach einem Bühler-Hetzer-Test im Alter von 4 Jahren einen IQ von 59 bei einem Entwicklungsalter von 2 1/2 Jahren. Es war unruhig, ängstlich, eigenwillig, hatte Wortfindungsschwierigkeiten und redete nur kurze Sätze. Nach einer Sprachschulung hatte sich das Sprachverhalten wesentlich gebessert.
Kind 9 hatte im Alter von 2 Jahren eine schwere Encephalitis durchgemacht. Der Bühler-Hetzer-Test im Alter von 3 Jahren ergab ein Entwicklungsalter von 1 9/12 Jahren. Das Kind war unkonzentriert, es sprach undeutlich.
An einem Krampfleiden litt Kind 10. Es war geistig und auch motorisch völlig retardiert. Zusätzlich bestand ein VSD. Das cerebrale Krampfleiden erwies sich als sehr therapieresistent. Im Alter von 3 Jahren starb das Kind.

- <u>sexuelle Entwicklung</u>

Silver (70) hatte Abweichungen von der sexuellen Entwicklung als Merkmal des Silver-Russell-Syndroms betont.
Stool und Cohen (74) beschreiben ein Mädchen mit Pubertas praecox und erhöhten Uringonadotropinen und ein Mädchen mit altersentsprechender Sexualentwicklung mit Menarche

im Alter von 11 2/12 Jahren, bei dem jedoch das Knochenalter um drei Jahre retardiert war. Moseley (48) hingegen berichtet über ein Kind, bei dem die Menarche mit 9 Jahren einsetzte, das Knochenalter aber einem Alter von 14 Jahren entsprach. Die Uringonadotropine waren bei diesem Kind erhöht.
Des weiteren wird die sexuelle Entwicklung 15 mal als altersentsprechend hervorgehoben, in den restlichen Fällen nicht erwähnt.
Ein kleines Genitale wird in 10 Fällen beschrieben, in 11 Fällen als normal hervorgehoben. Bei 36 % wird ein Kryptorchismus beschrieben. Wir selbst fanden 5 mal kleine Hoden, wobei in Fall 2 eine normale pubertäre Entwicklung erfolgte. Die übrigen Kinder konnten wir noch nicht in das Pubertätsalter verfolgen. Eine vergrößerte Klitoris fanden wir bei Kind 4, bei den Kindern 7 und 14 stellten wir bei sonst unauffälligem Genitale einen langen Penis fest.
Erhöhte Uringonadotropine wurden nur in 9 Fällen gefunden, in 32 Fällen erbrachte die Untersuchung der Uringonadotropine ein normales Ergebnis. 4 mal wird ein vorzeitiger positiver Östrogeneffekt der Vaginalschleimhaut berichtet. Tanner (79) fand bei der Untersuchung von 39 Kindern mit Silver-Russell-Syndrom in der Mehrzahl eine normale Sexualentwicklung. Leider führt er dies nicht im einzelnen aus.

3.1.6. Weitere Merkmale

Es finden sich noch weitere Merkmale, die bei diesen Kindern relativ häufig vorkommen:
Eine Klinodaktylie V wurde in 72 % (92 Rel.%), eine Brachymesophalangie V in 56 % (95 Rel.%) gefunden. Syndaktylie der Zehen 2/3 bei 24 Kindern. In 20 % der beschriebenen Kinder wurden Café au lait-Flecken beobachtet. Russell beschrieb eine hohe, schrille Stimme, dies fand sich bei 16 %.

3.1.7. Seltene kombinierte Anomalien

Mit dem Silver-Russell-Syndrom vergesellschaftete seltener vorkommende Anomalien seien im Folgenden aufgezählt:
Skelettanomalien: Pseudoepiphysen, überzählige Epiphysen, Rippenhypoplasie, Deformation der Füße, unvollständige Ossifikation der Schädelknochen, radioulnare Synostose.
An Augensymptomen kommen vor: Strabismus, Hypertelorismus, Epicanthus, congenitale Ptosis, Mikrophthalmie und Iriscolobom, fehlender Tränennasengang und Leucoma corneae.
Hautanomalien: Hämangiome, Naevi und blaue Skleren.
In der Weltliteratur wird 5 mal eine Hypospadie erwähnt und 4 mal ein Herzvitium (2 mal ein VSD, ein ASD und eine Aorteninsuffizienz).
Cerebrale Krampfleiden werden beschrieben.

Wir fanden in unserem Beobachtungsgut : Flache Hüftgelenkspfannen (Fall 1), Hüftluxation rechts (Fall4), radioulnare Synostose (Fall6), Pseudoepiphsenbildung am Metacarpale II (Fall 7), Rippenhypoplasie (Fälle 6 und10) und Hakenfuß (Fall 11).
Außerdem fanden wir 2 mal einen Hypertelorismus, 2mal Strabismus, jeweils 1 mal: Epicanthus, antimongoloide Augenstellung, Leucoma corneae und Choanalstenose. Im Fall 4 fanden wir ein Hautanhängsel.
Bei unseren Patienten 2, 6 und 11 fanden wir jeweils eine Hypospadie, bei Patient 6 außerdem einen Ventrikelseptumdefekt,die Patienten 10 und 7 wiesen ebenfalls einen VSD auf und Patient 9 eine funktionelle hypertrophische Subaortenstenose.
Weitere Fehlbildungen: Doppelzähne (Fall7), congenitaler Schiefhals (Fall 9), Schultergrübchen (Fall 3), Facialislähmung (Fälle 4, 6, 9,), Rectusdiastase (Fall 14).
Ein Krampfleiden fand sich bei dem von uns beschriebenen Kind 10, bei einem Kind hypocalciämisch bedingte Krämpfe, bei einem weiteren bestand der Verdacht auf hypoglycämische Krampfanfälle.

3.1.8. Metabolische und endokrine Störungen

Bei den Kindern mit S-R-S konnte der Verdacht auf eine metabolische Stoffwechselstörung ausgeschlossen werden. Ein Mucoviszidosetest bei drei unserer Patienten fiel jeweils normal aus.

In der Literatur berichtet Jeune (38) über ein Kind mit einer Aminoacidurie. Wir haben bei fünf unserer Beobachtungen eine Aminosäurenchromatographie durchgeführt und bei 2 Kindern normale Werte erhalten, bei drei Kindern war die Aminosäurenausscheidung zunächst erhöht, teils allgemein, teils partiell, Kontrolluntersuchungen erbrachten normale Ergebnisse.

Die endokrinen Untersuchungen ergaben in allen Fällen eine normale Schilddrüsenfunktion.

Der ACTH-Test erbrachte 3 mal ein normales Ergebnis, 2 mal erfolgte kein ausreichender Anstieg des Cortisols (Fall 3, 7).

Der Metopirontest war in allen Fällen normal. Klinisch bestand kein Anhalt für eine Nebenniereninsuffizienz. Auffällig war eine verminderte Spontanausscheidung der Cortisolmetaboliten bei 4 von 6 Untersuchungen. Bei einem Kind fand sich eine verminderte Produktion der Sexualhormone.

Eine erhöhte Insulinempfindlichkeit fand sich bei 2 von 6 Kindern mit einem zu trägen Wiederanstieg der Blutzuckerkurve, bei jedoch deutlichem Anstieg des Wachstumshormons. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Russell (63), Gareis (22), Gray (30), Snow (72) und Eeckels (12) überein, die bei insgesamt 7 Kindern eine erhöhte Insulinempfindlichkeit fanden.
Naeye (50) untersuchte Kinder mit IUGR und postnataler Unterernährung. Er fand bei Kindern mit IUGR ein Gehirngewicht von 82 % dessen der Kontrollgruppe, während das Lebergewicht nur 47 % betrug bei verminderter Cytoplasma-

masse der Parenchymzellen. Nebennierengewicht 39 % der Kontrollgruppe. Weiter fiel auf, daß die endokrinen Pankreasteile im Verhältnis zu den exokrinen viel größer waren, was Naeye einen relativen Hyperinsulinismus vermuten ließ.

Die STH-Bestimmung im Plasma erbrachte jeweils normale Ergebnisse. Für eine Hypophysenunterfunktion oder einen isolierten STH-Mangel fand sich kein Anhalt.

Die Chromosomenanalyse erbrachte, abgesehen von einer Untersuchung von Ferrier (15),in allen untersuchten Fällen einen normalen Chromosomensatz ohne numerische oder strukturelle Aberration. Ferrier fand im Leukozytenpräparat seiner Untersuchung keine Abweichung, jedoch in Präparaten aus der Haut und Faszia lata fand sich ein Diploid-Triploid-Mosaik. Hierzu ist anzumerken, daß Hautpräparate weit empfindlicher sind als Leukozytenpräparate, die die übrigen Autoren verwandt haben, und somit auch anfälliger für Artefaktbildung.

3.2. Definition

Aus dem bisher gesagten läßt sich das Syndrom nach der Häufigkeit der vorkommenden Merkmale wie folgt definieren.

1. light for dates
1.1. Schwangerschaftsdauer von 38 Wochen und mehr (84 %)
1.2. Niederes Geburtsgewicht von weniger als 2700 g (96,5 %)
1.3. Geringe Geburtslänge von weniger als 46 cm (50 %)

Anmerkung: sofern die Schwangerschaftsdauer weniger als 38 Wochen beträgt, wird ein entsprechend niedrigerer Parameter ($< (\bar{x} - 250)$) gefordert, wobei $\bar{x}$ vom Gestationsalter abhängt.

2. Bleibender Minderwuchs
Körperlänge unter der 3 er Percentile (99 %)

3. Asymmetrischer Körperbau, halbseitig oder partiell (69 %, 76 Rel.%)

4. Pseudohydrocephalus (craniofaciale Disproportion) (69 %, 92 Rel.%)
bei einem Kopfumfang bezogen auf die Länge über der 50er Percentile, bezogen auf das Alter um oder unter der 50er Percentile.
verspäteter Fontanellenschluß (31 %)

5. Dreieckförmiges Gesicht (73 %, 98 Rel.%) durch eine breite Stirn (hydrocephaloider Schädel) (69%, 92 Rel.%) und ein kleines zurückliegendes Kinn (54 %, 95 Rel. %)

6. "Haifischmund" mit aufgeworfenem Philtrum und herabgezogenen Mundwinkel (60 %, 80 Rel.%)

7. Bestimmtes Wachstumsmuster:
schlechtes Gedeiehn postnatal (48 %,98 Rel.%)
zu geringes Körpergewicht bezogen auf die Körperlänge (59 %, 88 Rel. %). Mit zunehmendem Alter jedoch Angleichung.
wenig Fett, Hautfettfaltensumme unter der Norm, zarte Muskulatur (26 %,100 Rel.%)

8. Retardiertes (68 %, 85 Rel.%) und dissoziiertes (16 %, 89 Rel.%) Knochenalter. Hierbei ist das carpale Knochenalter stärker betroffen als das phalangeale.
9. Normale geistige Entwicklung (68 %, 78 Rel.%).
10. Altersgemäße sexuelle Entwicklung (15 %, 94 Rel.%), doch Hypogenitalismus(16 %) und Kryptorchismus (36 %) im Kleinkindesalter.
11. Klinodaktylie (72 %, 92 Rel.%) des V, Strahls, Brachydaktylie (56 %, 95 Rel.%) des V. Strahls.
12. Vorzeitiger Zahnverfall durch Karies. (13 %).
13. Normale Stoffwechselverhältnisse und Hypophysenfunktion, erhöhte Insulinempfindlichkeit.

Es ist anzumerken, daß das Syndrom selten in seiner ganzen Vollständigkeit vorkommt, es können Symptome fehlen, andere dazukommen.
Als obligat für das Silver-Russell-Syndrom wollen wir deshalb fordern:

- light for date
- bleibender Minderwuchs
- Pseudohydrocephalus
- typisches Gesicht
- bestimmtes Wachstumsmuster mit einem Verhältnis KG : KL < 1.
- retardiertes und dissoziiertes Knochenalter

Die weiteren Symptome sind fakultativ.

Es wird oft schwerfallen, das Syndrom von anderen Formen des primordialen Minderwuchses zu unterscheiden. Vor allem auf die erstmalig von Jones et al. beschriebene "Alkoholische Embryo-fetopathie" wollen wir hinweisen, die einhergeht mit: intrauteriner Hypotrophie, craniofacialer Malformation, Dysplasie der Extremitäten und cardiovasculären Mißbildungen.

Im Gegensatz zum Silver-Russell-Syndrom sind Kinder mit Alkoholsyndrom mikrocephal und geistig retardiert.

3.3. Einheitlichkeit des Syndroms

Betrachtet man die Syndrome von Silver (70) und Russell (63), so erscheint Russells Syndrom genau definiert durch folgende Symptome : intrauteriner Minderwuchs, Grazilität und Magerkeit, craniofaciale Dysostose, typische Facies, normale Intelligenz, retardiertes Knochenalter und Klinodaktylie V.
Bezüglich Silvers Syndrom herrscht etwas Verwirrung. 1953 beschreibt Silver zwei Fälle mit congenitaler Hemihypertrophie, Minderwuchs und erhöhten Uringonadotropinen, 1957 einen Fall ohne Minderwuchs, 1959 zwei Fälle mit congenitaler Asymmetrie, Minderwuchs und erhöhten Uringonadotropinen und 1964 schließlich fordert er als Hauptsymptome congenitale Asymmetrie, Minderwuchs und Abweichunge in der sexuellen Entwicklung. Gleichzeitig stellt er fest, daß 98 % seiner Fälle einen intrauterinen Wachstumsrückstand (IUGR) aufweisen. Damit treffen zwei Hauptkriterien Russells für die von Silver beschriebenen Kinder zu: IUGR und Minderwuchs.
Russell bestimmt keine Uringonadotropine, so daß hier keine Vergleichsmöglichkeiten bestehen. Dieses Symptom als eines der Hauptkriterien für Silvers Syndrom überzeugt nicht, da er auch in seiner Arbeit 1964 davon abgeht und nun von Abweichungen in der sexuellen Entwicklung spricht wie: vorzeitige sexuelle Entwicklung bezogen auf das Alter und relativ zu anderen Reifungsprozessen, außerdem frühe Östrogenisation der Zellen des Urogenitaltrakts und erhöhte Uringonadotropine. Außerdem stellt Silver diese Abweichungen nur in 34 % der Fälle fest.

Was die typische Facies der Russell-Zwerge betrifft, so beschreibt Silver 1964 in 52 % der Fälle ein dreieckiges Gesicht und in 62 % der Fälle einen Mund mit herabgezo-

genen Mundwinkeln.
Weitere Überschneidungen sind retardiertes Knochenalter (bei Silver in 12 von 18 erwähnten Fällen beschrieben, bei einem normalen Knochenalter in 5 von 18 Fällen, einmal beschleunigtes Knochenalter) und normale Intelligenz (in 10 von 29 Fällen bei Silver bei einer retardierten Intelligenz in 9 von 29 Fällen).
Damit entsprechen die von Silver beschriebenen Kinder in der Mehrheit den von Russell beschriebenen. Sie weisen IUGR, Minderwuchs und typische Facies auf, und zwei von Russell beschriebene Kinder erfüllen Silvers Hauptkriterien: Minderwuchs und Asymmetrie, die Silver in 78 % der Fälle feststellte.

Häufigkeit der Symptome bei Silver und bei Russell:

	Russell, %	Silver, %
IUGR	100	91
Minderwuchs	100	76
Graviditätsdauer (à terme)	100	95
Komplikationen	60	28,5
infarzierte Plazenta	80	-
Dysostose	100	19
dreieckiges Gesicht	100	52,5
typischer Mund	100	67
retardiertes KA	100	47
normale geistige Entwicklung	100	24
Abweichung sexuell	-	34
Klinodaktylie V	100	76
Brachymesophalangie V	-	86
Café au lait-Flecken	-	62
Magerkeit	100	43

Zweifel an der Einheitlichkeit des Syndroms kommen deshalb auf, weil die Autoren verschiedene Schwerpunkte legen. So betont Silver die Asymmetrie, die Russell nur

erwähnt, und die sexuelle Entwicklung, die Russell gar nicht in Betracht zieht, während Russell den intrauterinen Minderwuchs in den Vordergrund stellt, den Silver zwar in der Mehrheit der Fälle feststellt, dem er aber wenig Beachtung schenkt, und die craniofaciale Disproportion mit dem typischen Gesicht, der Silver wiederum wenig Bedeutung zuweist.
Girard (27) fordert die typische Facies mit dem großen Kopf als Kriterium für das Russell-Syndrom, ebenso Szalay (75), der für das Silver-Syndrom die Asymmetrie zur Bedingung macht. Dies entspricht den jeweiligen Schwerpunkten der Autoren. Doch beschreibt Russell bei zwei Kindern sowohl einen Pseudohydrocephalus als auch eine Asymmetrie, ebenso Silver. Überblickt man die Weltliteratur, so treten diese Symptome viel zu häufig in Kombination auf, als daß sie als Trennkriterien dienen könnten.
Silver selbst ist der Überzeugung, daß nicht zwei verschiedene Störungen vorliegen, sondern ein und dieselbe. Dieser Meinung wollen wir uns anschließen und zugestehen, daß je nach Akzent von "Russell-Syndrom" oder "Silver-Syndrom" gesprochen werden kann.

3.4. Ätiologie

Bei ätiologischen Überlegungen sind zwei Hauptprobleme in Betracht zu ziehen: die angeborene Asymmetrie und der bleibende Minderwuchs bei intrauterinem Wachstumsrückstand.

Die meisten Fälle mit Asymmetrie, die bisher beschrieben wurden, stehen in keinem Zusammenhang mit einem IUGR und Minderwuchs. In unserer Zusammenstellung haben wir dieses Symptom zwar in der Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht in allen Fällen der Kinder mit Silver-Russell-Syndrom gefunden, so daß für Asymmetrie und IUGR nicht unbedingt ein und dieselbe Ursache anzunehmen ist und diese Symptome getrennt betrachtet werden können.

Die Ätiologie der Asymmetrie ist nicht geklärt. Dem-

entsprechend groß ist die Zahl der Hypothesen hierüber. Es ist nicht der Sinn dieser Arbeit, hier näher darauf einzugehen, wir wollen nur die wichtigsten Theorien erwähnen.

Lässker und Reich (43) nehmen eine Störung der autonomen Zentren mit nachfolgenden nutritiven und vasomotorischen Unterschieden an.

Penfield und Robertson (52) vermuten einen Zusammenhang mit Läsionen des postzentralen cerebralen Cortex, andere Autoren nehmen Gehirnläsionen verschiedener Art an.

Interessant sind die Untersuchungen von Ferrier (15) und Ellis (13), die ein Diploid-Triploid-Mosaik bei Kindern mit Asymmetrie fanden, wobei sie bei Präparaten aus Leukozytenkulturen ein normales Muster fanden, bei Präparaten aus Haut und Fascia lata jedoch ein trisomes Muster, während Reister und Scherz (56), und Noe (51) , die allerdings nur Leukozyten untersuchten, ein normales Muster fanden. Ferrier räumt ein, daß bei einem Kind mit nachgewiesenem Diploid-Triploid-Muster keine Asymmetrie gefunden wurde, also keine strenge Korrelation gezeigt werden kann. An dieser Stelle sei auf die Ähnlichkeit der Skelettentwicklung beim Down-Syndrom und Silver-Russell-Syndrom hingewiesen.

Eine vasculäre (Wieland (84)) und trophoneurotische Ursache (Cassier und Hirschfeld (7)) wird vermutet.

Aufsehen erregt hat die incomplette Zwillingsteilung, die von Gsell (26) verteidigt wird.

Andere nehmen eine Überproduktion von mesenchymalen Elementen an und Noe (51) eine erhöhte Mitochondreienaktivität in überreifen Eiern mit ungleicher Verteilung (pleonastische Theorie).
Eine Asymmetrie kommt als Begleitsymptom verschiedener Mißbildungssyndrome vor, so daß nicht anzunehmen ist, daß eine einheitliche Ursache vorliegt.

Da der Minderwuchs beim Silver-Russell-Syndrom schon bei der Geburt als intrauteriner Entwicklungsrückstand vorhan-

den ist und dieser im Laufe der Entwicklung nicht aufgeholt werden kann, ist die Ursache für den bleibenden Minderwuchs in einer Störung zu suchen, die schon intrauterin wirksam wurde und weiterhin vorhanden ist oder Minderwuchs zur Folge hat.

Verschiedene Autoren (Russell (63), Silver (70), Ammann (1), Girard und Kaufmann (27)) legen den Zeitpunkt dieser Störung in den 2. Schwangerschaftsmonat (6. - 10. Woche). Dies ist der Zeitpunkt der Differenzierung des 1. und 2. Kiemenbogens (Mandibula, Gaumen, Ohren, Kehlkopf), der Extremitäten und des Sexualapparates und die Zeit der Ossifikation der Schädelknochen.
Für eine Störung in dieser Zeit sprechen die verschiedenen dysplastischen Zeichen, die beim Silver-Russell-Syndrom vorhanden sind wie tiefsitzende, undifferenzierte Ohren, kleiner Kehlkopf (piepsige Stimme), hoher Gaumen, große Fontanelle mit verspätetem Schluß und die Anomalien des Skelettsystems, Kryptorchismus und Hypospadie.
Der Vergleich mit einem von Emerson beschriebenen Kind (14), dessen Mutter in der 6. bis 8. Schwangerschaftswoche über 10 Tage verteilt 29 mg Aminopterin als Abortivum eingenommen hatte und ebenfalls das 1. Kiemenbogensyndrom aufweist, bestätigt dies, bedenkt man, daß intrauterin verschiedene Noxen zur selben Zeit der fetalen Entwicklung gleiche Symptome machen.
Im Gegensatz dazu legen Rimoin (58), Ferrier (16) und Brehme (5), die Hautleistenuntersuchungen bei Kindern mit Silver-Russell-Syndrom bei Asymmetrie durchgeführt haben, den Zeitpunkt der Störung auf Grund ihrer Ergebnisse in einen späteren Abschnitt der intrauterinen Entwicklung. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede der Hautleisten an beiden Seiten finden, obwohl Asymmetrie vorlag, was gegen einen frühen Zeitpunkt der Störung spricht, so daß anzunehmen ist, daß die Asymmetrie und die übrigen Fehlbildungen nicht auf dieselbe Störung zurückzuführen sind.

Als Ursache kommen genetische, chromosomale, plazentare fetale und mütterliche Faktoren in Frage.

Diskutiert man eine genetische Ursache, so muß man einen domianten Erbgang annehmen, da beide Geschlechter betroffen sind. Wir haben jedoch nur in 16 % der Fälle kleine Eltern oder einen kleinen Elternteil gefunden, die zwar kleiner sind als der Durchschnitt der Bevölkerung, aber größtenteils noch innerhalb der Norm liegen.
Fuleihan (21) beschreibt drei Geschwister, deren Mutter auch klein ist, wobei nicht ganz sicher ist, ob sie auch ein Silver-Russell-Syndrom aufweist, da keine Bilder aus ihrer Kindhait vorhanden sind und sich einige Merkmale des Syndroms verwachsen, wie z.B. die Facies.
Nur in 6 Fällen fanden wir kleine Verwandte, so daß eine additive Polygenie im Sinne von de Rudder und Kipper (62) ausscheidet.

Da die meisten Fälle sporadisch auftreten, nehmen Rimoin(58), Fuleihan (21), Gareis und Smith (22) eine frische Mutation an. Bestätigt wird diese Theorie durch die Beschreibung von monozygoten Zwillingen mit normal großen Eltern. (Rimoin)(58).
Weder Rimoin noch Fuleihan haben Abweichungen in der Chromosomenzahl oder -struktur gefunden, weshalb sie die Veränderung eines einzelnen Gens postulieren.
Insgesamt wurden in 24 von 25 untersuchten Fällen normale chromosomale Befunde erhoben. Ferrier (15) fand, wie schon erwähnt, normale Ergebnisse in Leukozytenpräparaten und eine Trisomie in Haut- und Fascia lata-Präparaten.
Ob diese Theorie haltbar ist, wird sich in der nächsten Generation zeigen.

Da das Wachstum und die Massenzunahme von Organen bestimmt wird durch eine Periode der Zellproliferation (Vermehrung der Zellzahl) und der Zellvergrößerung und einer Periode nur der Zellvergrößerung,

kann eine Störung des Wachstums sowohl die Zellvermehrung als auch die Zellvergrößerung betreffen.
Winick (86) stellt bei der Untersuchung von Gehirnen von Ratten, die zur Zeit der Zellteilung des Gehirns unterernährt wurden, eine Verminderung der Zellzahl fest, die permanent bestehen bleibt, während eine Unterernährung nach dieser Zeit der Zellteilung nur zu einer Verminderung der Zellgröße führt, die später ausgeglichen werden kann.

Myers et al. (49) rufen bei trächtigen Rhesusaffen am 100. Tag der Gravidität durch eine Verminderung der Plazenta eine Plazentainsuffizienz hervor. 6 der 16 operierten Affen bringen Junge mit beträchtlichem Wachstumsrückstand zur Welt. Dabei war wiederum das Gewicht des Gehirns am wenigsten, das von Leber und Milz am stärksten betroffen. Die Verminderung der Organgewichte beruhte auf einer Reduktion der Zellzahl, was aus Bestimmungen der DNS hervorging.

Wiggleworth (85) fand ähnliche Ergebnisse bei Versuchen mit Ratten, bei denen er die uterine Blutversorgung drosselte.

So stellt Naeye (50) bei seinen Untersuchungen von Organen und Zellen von Kindern mit IUGR und postnataler Mangelernährung einen Größenrückstand und eine Gewichtsreduzierung aller Organe fest, bedingt durch eine verminderte Cytoplasmamenge (Verkleinerung der Größe) und durch eine verminderte Zellzahl bei gleicher Kerngröße. Hierbei ist das Gehirn am wenigsten, Leber, Milz, Nebenniere und Thymus am meisten betroffen.
Hierdurch wird auch der zu dem kleinen Körper relativ große Kopf erklärt, der, wie gezeigt, nicht auf einem Hydrocephalus, sondern auf einem großen Gehirn beruht.

Szalay findet bei der Autopsie eines Kindes mit S-R-S ebenfalls kleine Nebennieren. Tanner stellt bei 5 untersuchten Fällen mit S-R-S eine Verminderung der Fettzellen aus einer Glutaeus-Nadelbiopsie fest.

Da Winick, Myers und Wiggleworth diese Ergebnisse

durch Unterernährung, Drosselung der Blutzufuhr und Verkleinerung der Plazentaoberfläche gefunden haben, stellt sich die Frage nach einer Plazentainsuffizienz oder mütterlichen Störung als ätiologischem Faktor.
Leider war nur in 21 Fällen etwas über die Plazenta bekannt, wobei sie in 5 Fällen als normal berichtet wird und in 16 Fällen als klein und/oder stark infarziert. Bei einem von uns beobachteten Fall wog die Plazenta nur 26o g. Bei diesem geringen Beobachtungsgut läßt sich keine Aussage machen, ob die Plazenta für die Störung verantwortlich ist oder nicht.
Die Schwangerschaft verlief in den meisten Fällen komplikationslos, in 30 % der Fälle war die Schwangerschaft gestört durch Blutungen (14 Fälle), Hyperemesis (5 mal), Koliken (2 Fälle), Infekte (2 Fälle), jeweils einmal wird eine Toxämie, ein Unfall, eine Operation, eine Hormontherapie und ein Uterus bifidus berichtet. Die Zeit, in der diese Störungen auftreten, differiert in weitem Maße und reicht von der 5. Schwangerschaftswoche bis zum 7. Monat.

Mau und Netter (46) sind der Meinung, daß Blutungen in der Frühschwangerschaft nur in den allerseltensten Fällen für eine Fehlbildung verantwortlich gemacht werden dürfen, da Kinder dieser Mütter keine erhöhte Mißbildungsrate zeigen und andrerseits unter den Fällen, bei denen eine Mißbildung aufgetreten war, sich kein zeitliches Blutungsmuster finden ließ.
Die Häufigkeit der Störungen in der Schwangerschaft ist so gering, daß keine allein als Ursache der intrauterinen Störung verantwortlich gemacht werden kann, wobei aber auch in den einzelnen Fällen keine völlig ausgeschlossen werden kann.

An fetalen Faktoren kommt eine Nichtansprechbarkeit auf Wachstumshormon oder ein abnormstrukturiertes STH-Molekül in Frage, wie Shepard (66), Snow (72), Gotlin (29) vermuten. Sie begründen diese Theorie mit einem exzessiven STH-Anstieg im Insulintest, erhöhten Tag-Nacht-Spiegeln

und einem schlechten Ansprechen von Kindern mit Silver-Russell-Syndrom (Tanner (78)) und IUGR (Foley (19)) auf eine Wachstumshormontherapie. Wir und andere Autoren wie Tanner fanden normale Wachstumshormonwerte (GH-Werte) auf Hypoglycämie. Ein abnorm strukturiertes Wachstumshormon würde keinen intrauterinen Entwicklungsrückstand verursachen, da dies auch bei einem vollkommenen STH-Defizit nicht eintritt und erst postnatal sich auswirkt. Tanner et al. (78) haben 19 Kinder, die normale STH-Spiegel hatten, mit Wachstumshormon über 1 Jahr lang behandelt und fanden eine nur gering beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit während der Zeit der Therapie mit einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit im darauffolgenden Jahr.
Tanner fand auch unter der Therapie keine AK gegen Wachstumshormon oder nur in irrelevant kleinen Mengen, die keinen Einfluß auf das Wachstum vermuten ließen.
Foley (19) gab Kindern mit IUGR pharmakologische Dosen von Wachstumshormonen und fand, daß der Erfolg der Therapie vom Alter und der Dosis abhing, wobei über einer Dosis von 3 mg/m^2/die keine Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit mehr zu erreichen war. Die Erfolge waren verschieden und insgesamt geringer als bei Kindern mit STH-Mangel.
Bestünde eine Nichtansprechbarkeit der Organe auf endogenes Wachstumshormon, so dürfte auch auf exogen verabreichtes Wachstumshormon keine Ansprechbarkeit bestehen. Wir haben bisher ein Kind mit einer pharmakologischen Dosis an Wachstumshormonen behandelt und dabei eine relevante Wachstumsbeschleunigung gefunden (Fall 6).
Curi (10), Snow (72), Eeckels (12) und Ferrier (15) und Gareis (22) fanden neben überschießender STH-Antwort im Insulintest auch normale Werte. Die erhöhten Werte könnten mit der hypoglycämischen Tendenz dieser Kinder erklärt werden, ausgelöst durch eine subnormale Funktion der Nebennierenrinde, die durch Rückkopplung eine erhöh-

te ACTH- und STH-Ausschüttung bewirkt.
Mönckeberg (47) und Castellanos (8) stellten fest, daß schwere Unterernährung einen funktionellen Hypopituitarismus nachahmt, durch eine reduzierte Funktion der abhängigen endokrinen Organe, was unter anderem zu einer verminderten Produktion von Mineralcorticoiden, Glucocorticoiden und androgenen Steroiden führt. Wir hatten in 4 von 6 Fällen mit S-R-S eine verminderte Ausscheidung der Cortisolmetaboliten gefunden.

Die Ätiologie des Silver-Russell-Syndroms bleibt letztlich ungeklärt.
Wir halten eine exogene oder endogene intrauterine Störung zu Beginn der Schwangerschaft für am wahrscheinlichsten und nehmen an, daß diese Störung zu einer verminderten Zellzahl aller Organe führt, die im Laufe der Entwicklung nicht eingeholt werden kann, wobei das Gehirn am wenigsten, Leber, Milz und Nebenniere am meisten betroffen sind, was zu dem Pseudohydrocephalus der Silver-Russell-Kinder führt.

3.5. Therapie

Solange die Ursache des Silver-Russell-Syndroms nicht geklärt ist, ist eine causale oder prophylaktische Therapie nicht möglich.
Bislang bleibt lediglich übrig, die einzelnen Symptome zu bessern, bezüglich des Minderwuchses war bisher nur eine Therapie mit einer Überdosis an Wachstumshormon erfolgreich. Diese Therapie ist allerdings sehr kostspielig.
Bei vorhandener Asymmetrie ist eine orthopädische Behandlung und Krankengymnastik angezeigt. In den meisten Fällen ist eine Kieferregulierung notwendig, da die Zähne des bleibenden Gebisses in dem kleinen Kiefer keinen Platz haben. Regelmäßige zahnärztliche Kontrollen sind wegen der ausgeprägten Karies angezeigt.
Da die kleinen Personen bei meist normaler Intelligenz

viel kompensieren müssen, dadurch oft vorlaut und frech sind, ist viel Einfühlungsvermögen von seiten der Eltern, Lehrer und Ärzte notwendig, die diese Kinder ihrem Alter entsprechend und nicht ihrer Körpergröße entsprechend behandeln sollten. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Indikation zum LEG beim S-R-S nicht gegeben ist.

3.6. Prognose

Abgesehen von den zum Syndrom gehörenden Symptomen zeigen die Kinder klinisch keine Auffälligkeiten.
Die sexuelle und die geistige Entwicklung verlaufen in den meisten Fällen altersgemäß.
Ausgehend von den bisherigen Beobachtungen werden die Kinder eine Endgröße von 140 bis 155 cm erreichen.
Das in der Kindheit immer vorhandene Untergewicht gleicht sich mit zunehmendem Alter der Länge an. Die typische Facies und die Disproportion zwischen Hirn- und Gesichtsschädel verwachsen sich.

3.7. Häufigkeit und Vorkommen

Das Silver-Russell-Syndrom wurde unter der weißen und schwarzen Bevölkerung (Silver (70), Russell (63) und andere), unter der asiatischen Bevölkerung (Shepard (66), Koike (42) und andere) gefunden ohne Bevorzugung einer sozio-ökonomischen Schicht.
Das vollkommene Syndrom ist relativ selten; partielle Formen scheinen uns häufiger vorzukommen als die geringe Anzahl der veröffentlichten Fälle vermuten läßt.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß es sich bei den Syndromen von Silver und von Russell um ein identisches Syndrom, das Silver-Russell-Syndrom, handelt.

Aus der Weltliteratur sind uns 90 als Silver-Russell-Syndrom publizierte Fälle bekannt, von denen wir 6 Fälle ausschieden, die aus der Gruppe herausfallen und unserer Ansicht nach nicht dazu gehören. Die verbleibenden 84 Fälle stellen wir zusammen und führen die wichtigsten Merkmale tabellarisch auf. Wir stellen 14 weitere Fälle vor und gliedern sie der Weltliteratur an.

Die einzelnen Symptome werden diskutiert und das Syndrom an Hand der Häufigkeit der Merkmale definiert:

Das Silver-Russell-Syndrom stellt eine Untergruppe der intrauterinen Wachstumsretardierung (Warkany (82)) bzw. des low birth weight dwarfism (Black (4)) dar. Die Kinder werden mit einem zu geringen Geburtsgewicht von weniger als 2500 g und einer zu geringen Geburtslänge geboren, obwohl sie ausgetragen bzw. übertragen sind, oder aber es handelt sich um Frühgeburten mit entsprechendem Wachstumsrückstand.

In der weiteren Entwicklung bleiben die Kinder minderwüchsig mit einer Körperlänge unter der 3er Percentile (98 %).

In 70 % der Fälle liegt eine Asymmetrie vor, halbseitig oder partiell.

Ein Pseudohydrocephalus wird in 69 % der Fälle gefunden, bei einem Kopfumfang um die 50er Percentile, bezogen auf die Länge, unter der 50er Percentile, bezogen auf das Alter. Der Fontanellenschluß erfolgt verspätet (32 %, 86 Rel.%).

Die Gesichtsform ist infolge einer breiten Stirn (hydrocephaloider Schädel) und eines kleinen zurückliegenden Kinns (54 %) dreiecksförmig (73 %).

Ein Haifischmund mit aufgeworfenem Philtrum und herab-

gezogenen Mundwinkeln wird in 60 % der Fälle gefunden.

Es ergibt sich ein bestimmtes Wachstumsmuster mit schlechtem Gedeihen postnatal (48 %), mit einem zu geringen Körpergewicht bezogen auf die Länge (59 %), das sich mit zunehmendem Alter der Länge annähert.

Die Kinder sind zart, mit wenig Fett (50 %) und zarter Muskulatur (31 %).

Das Knochenalter ist retardiert (68 %), hierbei zeigt sich ein bestimmtes Muster: das Knochenalter bis zu einem chronologischen Alter von 4 Jahren ist retardiert bezogen auf Längenalter und sogar Gewichtsalter, zwischen 4 und 8 Jahren bezogen auf das Längenalter, dann nähert es sich dam chronologischen Alter. Die Ossifikation ist dissoziiert, wobei das phalangeale Knochenalter dem carpalen vorauseilt.

Die geistige Entwicklung verläuft in der Mehrzahl der Fälle normal (63 %).

Die sexuelle Entwicklung verläuft in den meisten Fällen altersentsprechend (94 Rel.%). Hypogenitalismus und Kryptorchismus kommen vor.

In 72 % der Fälle liegt eine Klinodaktylie und eine Brachydaktylie (56 %) des V. Strahls vor.

Es besteht ein vorzeitiger Zahnverfall infolge Karies.

Die Stoffwechselverhältnisse und die Hypophysenfunktion sind normal, abgesehen von einer erhöhten Insulinempfindlichkeit.

Die Ursache des Silver-Russell-Syndroms bleibt letztlich ungeklärt.
Wir halten für wahrscheinlich, daß eine exogene oder endogene Störung während der Schwangerschaft zu einer verminderten Zellzahl aller Organe führt, die in der weiteren Entwicklung nicht aufgeholt werden kann, wobei das Gehirn am wenigsten, Leber, Milz und Nebennieren am meisten betroffen sind, was einen Pseudohydrocephalus zur Folge hat.

Der Zeitpunkt der Störung wird in dem 2. Schwangerschaftsmonat angenommen, gekennzeichnet durch ein 2. Kiemenbogensyndrom mit hypoplastischer Mandibula, hohem Gaumen, kleinem Kehlkopf, tiefsitzenden undifferenzierten Ohren, kleinem Gesicht, Hypospadie und Kryptorchismus und Skelettanomalien.

Die Therapie ist symptomatisch.

Prognostisch ist zu erwähnen, daß die Kinder eine Körperlänge von 140 bis 155 cm erreichen. Die geistige Entwicklung und die sexuelle Entwicklung verlaufen in den meisten Fällen altersentsprechend. Die Disproportion und die typische Facies verwachsen sich mit zunehmendem Alter.
Das Silver-Russell-Syndrom ist an keine Rasse oder sozioökonomische Schicht gebunden.

5. Literatur

1 Ammann, P.: Zum Syndrom: Low Birth Weight Dwarfism. Helvet. Paediat. Acta, 18/5, 438 (1963)

2 Benson, P.F., Vulltang, D.G. and Taubman, J.O.: Congenital hemihypertrophy and malignancy. Lancet, I. 468 (1963)

3 Bierich, J.R.: Einteilung des Minderwuchses, Handbuch der Kinderheilkunde Band I, 83

4 Black, J.: Low Birth Weight Dwarfism. Arch. Dis. Child. 36, 633 (1961)

5 Brehme, H. / Schröder, R.: Hautleistenbefunde von 15 Kindern vom Typ Russell und Hautleistenbefunde der Geschwister und Eltern. Humangenetik 5, 28 (1967)

6 Cassady, G.: Body Composition in IUGR. Pediat. clin. North Amer. 17, 79 (1970)

7 Cassirer, R., Hirschfeld, L.: Hemihypertrophy in: Bunke, Foerster. Handbuch der Neurologie XVII, 340 (1933)

8 Castellanos, H. and Arroyave, G.: Role of Adrenal Cortical System in Response of children to Severe Protein Malnutrition. Amer. J. Clin. Nutr. 9, 186 (1961)

9 Catchpole, H.R.; Greulich, W.W.: The excretion of Gonadotrophic Hormone by Prepubertal and Adolescent Girls. J. Clin. Invest. 22, 799 (1943)

10 Curi, F.J., Vanucci, R.C., Grossmann, H., Neu, M.: Elevated Serum Gonadotropins in Silver's Syndrome. Americ. Journal Dis. Child. 114, 658 (1967)

11 Drillien, C.M.: Growth and Development in a group of Children with very low Birth Weight. Arch. Dis. Child. 33, 10 (1958)

12 Eeckels, R., van der Schulen-Codeweydox, M. and Wolle, R.: Plasma Growth Hormone Determination in the Silver-Russell-Syndrome. Helv. Paed. Acta 25, 363 (1970)

13 Ellis, J.R., Marshall, R., Normand, I.C.S. and Penrose, L.S.: A girl with triploid cells. Nature 198, 411 (1963)

14 Emerson, D.J.: Congenital Malformation due to attempted abortion with aminopterin. Amer. J. Obst. & Gynec. 84, 356 (1962)

15 Ferrier, P., Ferrier, S., Stadler, G., Bühler, E., Bamatter, F., Klau, D.: Congenital Asymmetry associated with triploid-diploid mosaicism and large satellits. Lancet I, 80 (1964)

16 Ferrier, P. and Ferrier, S.: Silver's Syndrome: report of a case with chromosomal and dermatographic study. J. Paediat. 70, 438 (1967)

17 Fitch, N. and Pinsky, L.: The lateral facial profile of the Silver-Russell dwarf. J. Pediat., 80, 827 (1972)

18 Fitzhardinge, P.M. and Steven, E.M.: The small-for-date-infant, later growth patterns. Pediat. 49, 671 (1972)

19 Foley, T.P., Thompson, R.G., Shaw, M., Baghdassarian, A., Nissley, S.P. and Blizzard, R.M.: Growth responses to human growth hormone in patients with intrauterine growth retardation. J. of Pdiat 84, 635 (1974)

20 Frasier, S.D., Hilburn, J.M., Matthewson, N.L.: The Serum GH-Response to hypoglycemia in dwarfism. J. Pediatr. 71, 625 (1967)

21 Fuleihan, D.S., Derkalonstian, V.M. and Najjar, S.S.: The Russell-Silver-Syndrome: Report of three siblings. J. Pediat. 78, 654 (1971)

22 Gareis, F.J., Smith, D.W. and Summit, R.I.: The Russell-Silver-Syndrome without asymmetry. J. Pediat. 79, 775 (1971)

23 Gellis & Feingold: Silver's Syndrome. Americ. J. Dis. Child. 114, 310 (1967)

24 van Gemund, J.J. et al.: Familial prenatal dwarfism with elevated serum immuno radioactive growth hormone levels and end-organ unresponsivness. International congress series (Exepta Medica Foundation) 236, 57 (1971)

25 Gerloczy and Pap: Contribution à l'étude de l'hemihypertrophie (à propos de dix observations d'hemihypertrophie vraie). Acta medica Academica scientiarum Hungaricae 15, 145 (1960)

26 Gesell, A.: Hemihypertrophy and Twinnung. A further study of the nature of Hemihypertrophy with a report of a New Case. Americ. J. Med. Sci. 173, 542 (1927)

27 Girard, J. und Kaufmann, M.J.: Der Russell-Zwerg. Eine Sonderform des Zwergwuchses bei bereits intrauterinem Wachstumsrückstand. Zeitschr. Kinderheilkunde 113, 696 (1960)

28 Giuntini, R., Cabres, G.: Rilievi eziopathogenitici su di un caso di "nanismo intrauterino" sindrome di Russell. Minerva Ortopedica 13, 20 (1962)

29 Gotlin, R.W., Mac,J.W., Silver,H.K.: Raised nycto-hemeral (night and day) growth-hormone levels in conditions with primordial short ststure. Lancet, 300, 626 (1971)

30 Gray, O.P.: Dwarfism?Cockayne? Russell-type? Proc. Roy. Soc. Med. 52, 304 (1959)

31 Greulich und Pyle: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 nd ed. Stanford University Press

32 Gruenwald, P.: Growth of human fetus. Amer. J. Obst. & Gynec. 94, 1112 (1966)

33 Gruenwald, P.: Chronic fetal Distress due to Placental Insuff. Amer. J. Obstet. & Gynec. 12, 712 (1958)

34 Gruenwald, P.: Biol. Neonate 5, 215 (1970)

35 von Harnack, G. A.: Allgemeine Wachstumsphysiologie (Quantitative und morphologische Aspekte der Entwicklung) in:
Wiesner, H.: Einführung in die Entwicklung des Kindes. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)

36 Haslam, R.M., Berman,W. and Heller,R.: Renal abnormalities in the Russell-Silver-Syndrome. Pediatrics, 51, 216 (1973)

37 Holden, J.D.: The Russell-Silver-dwarfism Develop. Med. Child. Neurol. 9, 457 (1967)

38 Jeune, M., Bethenod, M., Freycon, F., Niveron, L.-J., Racl, P. et Michel, M.: Deux cas de nanisme intrauterin de type Silver-Russell. Pediat.XX/3, 301 (1965)

39 Jones, K.L., Smith, D.W., Ullfland, C.N., Streissguth, A.P. Lancet I (1973), 1267

40 Keuth: Pränatale Dystrophie. Handbuch der Kinderheilkunde BI/2, 515

41 Kirchhoff, H.W., Lehmann, W. und Schaeffer, U.: Klinische, erbbiologische und körperbauliche Untersuchungen bei primordialen Zwergen. Zeitschrift für Kinderheilkunde 75, 243 (1954)

42 Koike, K., Takemoto, K., Morishima, N. and Osakabe, T.: Silver Syndrome: a Case Report and a Review of the Literature. Acta Pediat. Japonica 13, 84 (1971)

43 Lässker, G. und Reich, J.: Das Russell-Syndrom - eine Form des kindlichen Minderwuchses. Arch. f. Kinderheilkunde 178, 303 (1969)

44 Laron, Z., Perzelman, A., Karp, M., Kowadlo-Silberfeld, A. and Daughadaag, W.H. J. Clin. Syndr. 33, 332 (1971)

45 Maaser, R.: Diagnose: Überernährung, Mschr. Kinderheilkunde 121, 548 (1973)

46 Mau, G. und Netter, P.: Blutungen in der Frühschwangerschaft: Ein Hinweis auf kindl. Mißbildungen? Z. Kinderheilkunde 117, 79-88 (1974)

47 Mönkeberg, F., Beas, F. and Perrette, M.: Funcion Suprarenal en Distroficos. Rev. Chile. Pediat., 27, 187 (1956)

48 Moseley, J.E. et al.: The Silver Syndrome: congenital asymmetry, short stature and variation in sexual development. Amer. J. Poentgenol. 97, 74 (1966)

49 Myers, R.E., Hill, D.E., Holl, A.B., Scott, R.E., Mellits, E.D. and Cheek, D.B.: Fetal Growth Retardation produced by experimental placental insufficiency in the Rhesus Monkey. Biol. Neonate 18, 379 (1971)

50 Naeye, R.L.: Malnutrition. Probable cause of fetal growth retardation. Arch. Path. 79, 248 (1965)

51 Noé, O., Berman, H.H.: The Etiologie of Congenital Hemihypertrophy and one Case Report. Arch. Pediat. 79, 278 (1952)

52 Penfield, W. and Robertson, J.S.M.: Growth Asymmetry due to Lesions of Postcentral Cerebral Cortex. Arch. Neurol. and Psychiat. 50, 405 (1943)

53 Pollitt, E. and Money, J.: Studies in the Psychology of dwarfism I. Intelligence Quotient and school achievment. J. Pediat. 64, 415 (1964)

54 Poszonyi, J., Gibson, D. and Zarfes, D.G.: Skeletal maturation in mongolism (Down's Syndrome). J. Pediat. 64, 75 (1964)

55 Prader, A., Illig, R., Szeky, J. and Wagner, H.: Effect of human growth hormon in hypopituitary dwarfism. Arch. Dis. Child. 39, 535 (1964)

56 Reister, H.C. and Scherz, R.G.: Silver Syndrome. Americ. J. Dis. Child. 107, 410 (1964)

57 Rumbolz, W.L., Edwards, M.C., McGoogan, W.: The small full-term infant and placental insufficiency. The Western Journal of Surgery, Obstet. and Gynec. 69, 53 (1961)

58 Rimoin, D.L.: The Silver Syndrome in twins. Birth Defects: Original Article Series, Vol. V, 2, 183 (1969)

59 Roget et al.: Un cas d'hemihyperthrophie congenital avec aspect anormal des citernes de la basse du crane. Ped. 10, 195 (1955)

60 Rossier, A.: Nanisme "Intrauterine" avec Dysostose cranio-facio-mandibulaire. Arch. Franc. Pédiat. 19, 561 (1962)

61 Rossier, A. et Job, J.C.: Études sur les nanismes constitutionelles. 1 - le nanisme congenital: syndrome de Russell, syndrome de Silver. Arch. de Pediat. 40, 639 (1964)

62 Rudder de, B. und Kipper, E.: J. Kinderheilkunde 68, 567 (1950)

63 Russell, A.: Syndrome of "Intra-Uterine" Dwarfism Recognizable at Birth with Craniofacila Dysostosis, Dispropertional short arms and other Anomalies (5 examples). Proc. Roy. Soc. Med. 47, 1040 (1954)

64 Schaeffer, S.: Hemihypertrophie und Wilm's Tumor Acta Ped. 44, 287 (1955)

65 Schuhmacher, G. und Niederhoff, H.: Die Syndrome nach Russell und Silver. Beschreibung von 2 weiteren Kindern. Helvet. Paediat. Acta. 2, 404 (1967)

66 Shepard, T.H., Waxman, S.: Human Growth Hormone J. Pediat. 57, 363 (1960)

67 Silver, H.K., Kiyasu, W., George, J. and Dreamer, W.C.: Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotropins. Pediat. 12, 368 (1953)

68 Silver, H.K. and Gruskay, F.L.: Syndrome of congenital hemihypertrophy and elevated urinary gonadotropins. Occurence in a seven years old boy. Amer. J. Dis. Child. 93, 559 (1957)

69 Silver, H.K.: Congenital asymmetry, short stature and elevated urinary gonadotropins. Amer. J. Dis. Child. 97, 768 (1959)

70 Silver, H.K.: Asymmetry, short stature and variations in sexual development. Amer. J. Dis. Child. 107, 495 (1964)

71 Smith, D.: Compendium on shortness of stature. J. Pediat. 70, 463 (1967)

72 Snow, R., Snacks, M.O. and Cornblath, M.: Ketotic hypoglycamia in a Russell dwarf. J. Pediat. 69, 121 (1966)

73 Spranger, J. und Friedrich, I.: Primordialer Zwergwuchs, Typ Russell-Silver. Pädiat. Prax., 4, 507 (1965)

74 Stool, S. and Cohen, P.: Silver's Syndrome. Amer. J. Dis. Child. 105, 113 (1963)

75 Szalay, G.C.: Pseudohydrocephalus in dwarf.: the Russell dwarf. J. Pediat. 63, 622 (1963)

76 Szalay, G.C.: Intrauterine growth retardation versus Silver's Syndrome. J. Pediat. 64, 234 (1964)

77 Tanner, J.M.: Holtain Skinfold Caliper. Standards for subcutaneous fat in British children. Brit. Med. J. I, 187 - 196 (1962)

78 Tanner, J.M. and Ham, T.J.: low birth weight dwarfism with asymmetry (Silver's Syndrome): treatment with human growth hormone. Arch. Dis. Child. 44, 231 (1969)

79 Tanner, J.M., Lejarraga and Cameron, N.: The Natural History of the Silver-Russell Syndrome: A Longitudional Study of thirty-nine Cases. Pediat. Res. 9, 611 (1975)

80 Thalhammer: Pränatale Erkrankungen des Menschen. Thieme 1967

81 Thelander, H.E.: Intrauterine Growth Retardation. Amer. J. Dis. Child. 103, 100 (1962)

82 Warkany, J., Monroe, B.B., Sutherland, B.S.: Intrauterine Growth Retardation. Prog. Ped. 102, 259 (1961)

83 Ward, J. and Lerner, H.H.: A review of the subject of congenital hemihypertrophy and a complete case report. J. Pediat. 31, 403 (1947)

84 Wieland, E.: Zur Pathologie der dystrophen Form des angeborenen partiellen Riesenwuchses. Thrb. für Kinderheilkunde 85, 519 (1907)

85 Wiggleworth, J.S.: Experimental growth retardation in the fetal rat. J. Path. Bact. 88, 1 (1964)

86 Winick, M.: Cellular Growth in Intrauterine Malnutrition. Pediat. Clin. North Amer. 17, 69 (1970).

Lebenslauf

Am 9. April 1951 wurde ich, Ruth Schwarzmaier, als Tochter des evangelischen Pfarrers Albrecht Schwarzmaier und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Beck, in Maienfels geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Maienfels, anschließend das Hohenlohe Gymnasium in Öhringen, wo ich am 20. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969 begann ich mit dem Medizinstudium in Tübingen, das ich nach dem Physikum im April 1972 für ein Semester an der Universität in Kiel fortsetzte. Dann kehrte ich wieder an die Universität Tübingen zurück und legte dort am 19. Dezember 1975 das medizinische Staatsexamen ab.

Im November 1977 erhielt ich nach Ableisten der Medizinalassistentenzeit die Approbation als Arzt.

Druck: Polyfoto Vogt KG
Forststr. 58, Tel. 0711/610641-42
7000 Stuttgart 1

Druck: Polyfoto Vogt KG
Forststr. 58, Tel. 0711/610641-42
7000 Stuttgart 1